FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920 — N° 342

DE

L'ALLYLTHÉOBROMINE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le 29 juillet 1920

PAR

Richard SAINT-YVES

ANCIEN PRÉPARATEUR DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE ET D'ÉLECTRO-RADIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Né à Lyon le 20 Janvier 1891

LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES
33-35, rue Rachais, 33-35

1920

DE

L'ALLYLTHÉOBROMINE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546424_0090

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920 — N° 342

DE

L'ALLYLTHÉOBROMINE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le 29 juillet 1920

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

Richard SAINT-YVES

ANCIEN PRÉPARATEUR DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE ET D'ÉLECTRO-RADIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Né à Lyon le 20 Janvier 1891

LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES
33-35, rue Rachais, 33-35

1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. . . . . DOYEN.
J. LÉPINE . . . . . ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD.
Cliniques chirurgicales	TIXIER. BERARD.
Clinique obstétricale et Accouchements	FABRE.
Clinique ophtalmologique	ROLLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	LEPINE (J.).
Clinique des maladies des enfants	WEILL
Clinique des maladies des femmes	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	CLUZET.
Chimie biologique	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie	MOREL.
Matière médicale et Botanique	MOREAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART.
Anatomie	LATARJET.
Anatomie générale et Histologie	POLICARD.
Physiologie	DOYON.
Pathologie interne	COLLET.
Pathologie et Thérapeutique générales	MOURQUAND.
Anatomie pathologique	PAVIOT.
Médecine opératoire	X....
Médecine expérimentale et comparée	ARLOING.
Médecine légale	ÉTIENNE MARTIN.
Hygiène	COURMONT.
Thérapeutique	PIC.
Pharmacologie	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx	MM. LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé.
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	X...,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	X...	—
Déontologie et Médecine professionnelle	X...,	—

AGRÉGÉS

MM. BARRAL.	MM. LERICHE.	MM. FROMENT.	MM. SARVONAT.
COMMANDEUR.	THEVENOT (L.).	THEVENOT (L.).	chargé des fonctions.
NEVEU-LEMAIRE.	TAVERNIER.	PIERY.	FAVRE.
LAROYENNE.	CADE	COTTE.	chargé des fonctions.
VORON.	GUILLEMARD.	DUROUX.	GRAVIER.
NOGIER.	GARIN.	BONNAMOUR.	chargé des fonctions.
BRETIN.	SAVY.	chargé des fonctions.	ROUBIER.
			chargé des fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. PIC, *Président;* M. ARLOING, *Assesseur;*
MM. SAVY et SARVONAT, *Agrégés.*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

et

A MA MÈRE

HOMMAGE

de nos sentiments de respect et remerciements

à

Monsieur le Professeur PIC

Président de notre soutenance

et à

Monsieur le Professeur ARLOING

Monsieur le Professeur agrégé SAVY

Monsieur le Professeur agrégé SARVONAT

Membres de notre Jury

INTRODUCTION

La thérapeutique moderne, tout en appliquant trop souvent encore des remèdes empiriques dont la science n'est pas parvenue à démêler le mécanisme intime, voit de plus en plus se perfectionner ses méthodes et s'enrichir l'arsenal des armes de précision dont elle dispose pour lutter contre la maladie.

Parmi les multiples moyens qui sont à la disposition du médecin pour introduire dans l'organisme les substances qu'il prescrit, il en est un qui, de jour en jour, prend une importance de plus en plus considérable. Nous voulons parler de l'instrument inventé à Lyon au milieu du siècle dernier par Pravaz et que celui-ci avait imaginé pour traiter les anévrysmes en y introduisant une solution de perchlorure de fer. Depuis cette époque, les applications de la seringue de Pravaz sont devenues innombrables. Sans vouloir nous étendre sur les mérites d'une méthode qui, d'ailleurs, a ses revers, qu'il nous soit permis de rappeler que, grâce aux trois procédés d'introduction hypodermique, intra-musculaire ou endo-veineux, le praticien bénéficie des avantages suivants : précision absolue de la quantité du médicament administré ; rapidité d'action et, à doses plus fai-

bles, action équivalente à celle obtenue par les autres modes d'application.

Ce dernier avantage n'est pas le moindre, car il permet de réduire au minimum les phénomènes toxiques dus à certaines substances et d'éviter au tube digestif l'effet irritant de quelques médicaments.

C'est à ce titre que l'allylthéobromine nous paraît mériter de retenir l'attention ; car, si la théobromine en cachets est un médicament qui a fait indiscutablement ses preuves, il semble cependant intéressant de pouvoir faire bénéficier de son action bienfaisante les malades présentant de l'intolérance gastrique, ainsi que ceux dont il faut ménager la cellule rénale en ne leur donnant que des doses faibles, comme dans le cas des néphrites aiguës.

L'étude de cette substance nous a été facilitée par nos maîtres de l'Université de Lyon et, en particulier, par les savantes études et les communications de M. le Professeur Pic, qui voudra bien nous permettre ici de lui témoigner toute notre respectueuse gratitude pour avoir consenti à nous faire l'honneur de présider notre soutenance.

D'autre part, nous sommes heureux d'assurer ici de toute notre reconnaissance M. le Professeur agrégé Savy, qui s'est montré pour nous, au cours de nos études, un maître bienveillant ; MM. les Docteurs Louis Gallavardin et Bouchut, médecins des hôpitaux, qui ont bien voulu nous aider dans nos recherches cliniques, en nous ouvrant si généreusement les portes de leurs services hospitaliers et en nous éclairant de leurs conseils, et M. le Docteur Chabalier, ancien chef de clinique, mé-

decin de l'hôpital Saint-Joseph, avec qui nous avons spécialement étudié l'action de l'allylthéobromine intraveineuse.

Nous avons aussi tiré grand profit du précieux concours de M. le Docteur Martin, chef de clinique à l'Hôtel-Dieu, de M. le Docteur Imbert, chef des travaux thérapeutiques, qui a bien voulu nous communiquer des documents intéressants, et de M. le Chef de clinique Goyet, dans la thèse de qui nous avons trouvé de très utiles renseignements.

Nous tenons tout spécialement ici à assurer de notre respectueux attachement, M. le Professeur Maignon, qui, depuis de longues années, nous honore de son amitié et dont la bienveillance nous a ouvert les portes de son laboratoire de physiologie à l'Ecole Vétérinaire, pour notre expérimentation sur l'animal. C'est à cette faveur et à la précieuse collaboration du Chef des travaux de ce laboratoire, M. Jung, que nous devons d'avoir pu faire les expériences dont le compte rendu se trouve dans notre thèse.

Nous avons pensé que pour l'étude d'un diurétique, il importait avant tout de savoir à quel endroit de l'échelle de ce genre de médicaments il faut le placer. C'est pourquoi nous étudierons dans un premier chapitre les diurétiques en général et la classification qu'en a donnée M. le Professeur Pic.

L'allylthéobromine étant chimiquement et cliniquement une théobromine, nous résumerons dans notre deuxième chapitre l'étude générale de l'alcaloïde du cacaoyer.

Puis nous donnerons dans le chapitre suivant l'étude

pharmacologique et physiologique de l'allylthéobromine et nous comparerons les avantages que possède cette substance sur la théobromine.

Enfin, après l'exposé de nos observations, nous tirerons les conclusions qu'elles comportent.

CHAPITRE PREMIER

LES DIURÉTIQUES

Classification du Professeur Pic

De très nombreuses substances ont été tour à tour employées, depuis l'antiquité, dans le but d'augmenter la quantité d'urine rejetée par l'organisme. Mais si, depuis Hippocrate, Dioscoride, Pline, Galien, nous voyons les thérapeutes s'occuper avec attention et persistance de ce problème, il faut reconnaître que nous ne connaissons pas beaucoup mieux que nos grands ancêtres le mécanisme intime de l'action diurétique.

Cette ignorance nous explique pourquoi les théories et les classifications se sont succédé jusqu'à notre époque sans arriver à donner au médecin cette impression de sécurité scientifique qu'il ne peut trouver que dans une ordonnance établie sur les bases solides de connaissances exactes.

Le XIX[e] siècle, après la découverte de l'urée par Raule, en 1773, et le développement de la chimie et de la physiologie, voit éclore toute une série de classifications plus ou moins complexes, plus ou moins distinctes, qui, de nos jours, peuvent se ramener à trois groupes de diurétiques.

1° Diurétiques agissant sur le système circulatoire du rein, quelle que soit l'origine de cette action, en augmentant la pression ou la vitesse du sang en général, ou spécialement dans le rein (Lauder-Brunton, Hayem) ;

2° Diurétiques influençant directement la glande rénale, soit au niveau des cellules sécrétoires, soit au niveau des nerfs ;

3° Diurétiques mixtes (Hayem, Dujardin-Beaumetz), dont l'action participe à la fois des deux mécanismes précédents.

Toutefois, de nos jours, la physiologie du rein n'en est encore qu'aux hypothèses. Or, comme nous l'enseigne le Professeur Pic, dans son rapport au XII[e] Congrès de médecine de Lyon, en 1911, « une classification « des diurétiques ne peut exister sans une base physio- « logique inébranlable, fondée sur une connaissance « précise du mécanisme de la sécrétion urinaire. Cette « connaissance fait encore défaut à l'heure actuelle, à « telles enseignes que les expériences de O. Lœvi sur la « diurèse phloridzique, interprétées par l'auteur dans le « sens de la théorie mécanique de Ludwig, de la filtra- « tion glomérulaire avec résorption ultérieure d'eau, « sont interprétées par Ascher dans le sens de la théorie « de la sécrétion vraie, qui attribue à l'activité de la cel- « lule rénale une influence sur la perméabilité de cette « cellule et sur son pouvoir sécréteur (théorie de Hei- « denhain) ».

Plus loin nous lisons : « Faudrait-il donc renoncer à « tout essai de classification ? Tout progrès serait dès « lors entravé en ce qui concerne l'étude des diuréti-

« ques. Il est préférable de rechercher provisoirement « à ces classifications une base autre que le fondement « physiologique pur, encore trop incertain. Il importe, « pour le faire, de rechercher les idées directrices qui « ont dominé l'urologie générale depuis quelques an- « nées .....

.....

« En rapprochant ces résultats de toute une série de « recherches anciennes ou inédites sur une série d'a- « gents diurétiques, nous sommes arrivés à la convic- « tion que, dans l'état actuel de la science, au lieu de « s'obstiner à classer les diurétiques d'après leur mode « d'action encore insuffisamment connu, il serait préfé- « rable de baser cette classification sur les résultats de « leur action, c'est-à-dire de les classer suivant leur ac- « tion globale ou élective sur l'élimination de tel ou tel « des éléments constitutifs de l'urine normale. »

Aussi, le professeur Pic, nous montrant à quel point les classifications actuelles sont précaires, propose-t-il la suivante :

1° Diurétiques hydruriques ;
2° Diurétiques chloruriques ;
3° Diurétiques azoturiques.

Sans vouloir nous étendre sur le détail des diurétiques ainsi catalogués, qu'il nous soit permis de retracer l'ensemble du tableau dressé par notre maître de thérapeutique. Nous pourrons ainsi juger de l'importance relative des divers groupes entre eux.

1° Les **diurétiques hydruriques** sont ceux « qui, théo- « riquement, n'élèvent la quantité totale de l'urine que « par l'augmentation d'eau, chacun des éléments cons-

« tituants de l'urine demeurant d'ailleurs, d'une façon « absolue et entre eux, dans les mêmes proportions que « dans l'urine normale, mais ils seraient plus dilués et « leur quantité totale demeurerait identique ». Ce sont : l'eau, les liquides aqueux, la plupart des tisanes dites diurétiques.

2° Les médicaments **diurétiques chloruriques** ou déchlorurants sont « ceux qui, tout en augmentant la « masse des urines, augmentent la quantité de chlorure « de sodium proportionnellement plus que celle des « autres éléments constituants de l'urine ; ce sont des « diurétiques électifs pour le chlorure de sodium ».

Nous trouvons, parmi ceux-ci :

α La grande classe des diurétiques de la série xanthique, avec ses trois principaux représentants ; les diméthylxanthines : théocine, paraxanthine, théobromine, sans oublier la caféine, triméthyxanthine, accessoirement diurétique, mais qui est le premier en date des diurétiques xanthiques connus.

β Les diurétiques cardiotoniques, dont le tŷpe est la digitale.

γ Les chlorures.

3° Les **diurétiques azoturiques** parmi lesquels nous voyons : la scille, étudiée au laboratoire de thérapeutique de Lyon par Bellon et Luquet ; l'acide formique et ses sels ; les sucres.

A ce simple exposé nous voyons immédiatement que les noms importants, prononcés tous les jours par nos maîtres dans les services hospitaliers, sont tous contenus dans le deuxième groupe : celui des diurétiques déchlorurants.

CHAPITRE II

Place que tient la théobromine parmi les diurétiques

Ses avantages, ses inconvénients

Comme nous venons de le voir, c'est parmi les diurétiques du deuxième groupe que le médecin choisit le plus souvent ses agents thérapeutiques.

Les diurétiques hydruriques, en effet, sont d'un emploi peu maniable puisque, en résumé, ils consistent surtout à faire absorber au malade une grande quantité de liquide. Leur action, bien que réelle, reste faible; aussi ne sont-ils en somme que de bons adjuvants pour les autres remèdes du même ordre.

Quant aux diurétiques azoturiques, leur action doit être surveillée de très près, car ces substances sont loin d'être inoffensives. La scille agit, d'une part, de façon énergique sur le cœur et de l'autre peut donner lieu à des phénomènes d'intolérance assez fréquents, se traduisant par de l'irritation du tube digestif et par des vomissements. L'acide formique et ses sels ont une action telle sur la nutrition qu'on ne saurait être trop prudent en s'adressant à eux. Les sucres, enfin, sont encore trop mal connus à l'heure actuelle, au point de vue qui nous occupe, pour que l'on puisse songer à les utiliser couramment comme diurétiques.

Restent donc les diurétiques déchlorurants, dont les deux plus actifs, d'après les travaux faits au laboratoire de thérapeutique de Lyon, par les docteurs Bonnamour et Imbert, sont le chlorure de calcium et la théobromine.

On pourra se rendre compte de ce fait d'après le tableau suivant, que nous devons à l'obligeance du docteur Imbert (1).

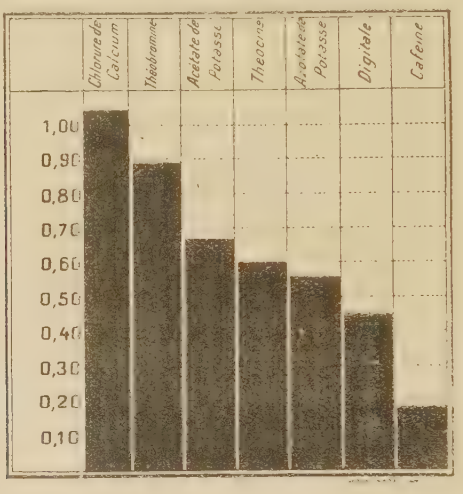


Tableau comparatif du pouvoir déchlorurant de quelques diurétiques chez le lapin normal, d'après Bonnamour et Imbert.

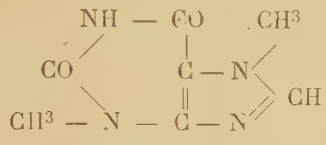
Le chlorure de calcium, employé surtout contre les hémoptisies et comme purgatif, présente de plus l'inconvénient, pas très grave, il faut le reconnaître, d'être incompatible avec les acides : borique, oxalique, sulfurique ; les sulfates ; les alcalis et leurs carbonates.

(1) Bonnamour et Imbert. — De l'action déchlorurante de quelques diurétiques chez le lapin. — *Journal de physiologie et de pathologie générales*, t. XIV, n° 4, juillet 1912. p. 177.

Vient ensuite la théobromine, dont le pouvoir déchlorurant est considérable et très voisin de celui du chlorure de calcium.

***

La **Théobromine** ou 3,7 diméthylxanthine a pour formule :



C'est l'alcaloïde du Théobroma-cacao (malvacée) ; elle a été isolée de la semence du cacao en 1841, par Woskresenski ; mise en lumière comme diurétique en 1888, par Schrœder, elle a été introduite dans la thérapeutique en 1893, par Germain Sée.

« C'est le plus anciennement connu des diurétiques xan-
« thiques et, somme toute, encore le plus actif et le plus
« fidèle. » (prof. Pic).

L'action favorable de la théobromine se manifeste à des degrés divers dans un assez grand nombre d'affections. Avec les ascites, les résultats sont inconstants, les épanchements sont peu influencés, mais les œdèmes cèdent par la cure de déchloruration. Le retour de la perméabilité rénale est favorisée dans l'intoxication mercurielle.

Mais c'est surtout dans les maladies du rein et celles du cœur que la théobromine rend les services les plus considérables et, en même temps, les plus sûrs. Sans nous étendre sur une nomenclature détaillée, il nous paraît indispensable de souligner l'importance de ce médicament dans les néphrites aiguës et surtout chroni-

ques et dans les hyposystolies d'origine soit cardiaque, soit rénale. Chez les malades dont le cœur commence à faiblir, ce médicament, associé à la digitale, rend journellement les plus grands services.

L'efficacité de la théobromine, au point de vue thérapeutique, n'est plus à démontrer. Plus rapide que celle due à la digitale et intervenant surtout quand l'organisme est encombré de chlorure, la diurèse théobromique se produit dès le premier jour. Cette diurèse peut être « parfois énorme, pouvant aller jusqu'à 10 % du poids du corps ». L'action sur le cœur est faible, mais incontestable ; elle donne une légère augmentation de la contractilité myocardique. (Vaclar de Planec).

Enfin, le médecin dispose, avec ce médicament, d'un agent fort peu toxique quand il est pur. On peut prescrire 2, 3 et même 4 gr., parfois pendant plusieurs jours sans inconvénient. Il est cependant prudent de ne pas dépasser 3 gr. au maximum. L'élimination est rapide et il n'y a aucun effet accumulatif à redouter.

En résumé, trouvant son indication chaque fois que la diurèse est insuffisante, la théobromine, suivant la formule du professeur Huchard, « *est le plus fidèle, le plus constant, le plus inoffensif des diurétiques* ».

***

Mais si la théobromine représente un des médicaments les plus précieux de l'arsenal thérapeutique moderne, il n'est malheureusement pas de médaille sans revers et son emploi peut être rendu quelquefois difficile ou même impossible, à cause d'actions secondaires non désira-

bles ou d'inconvénients inhérents à sa personnalité physico-chimique. En cela, la théobromine n'échappe pas à la règle commune à tous les remèdes.

Nous ne parlerons que pour mémoire des impuretés provenant d'une préparation défectueuse. Ici, comme ailleurs, la toxicité est fonction des impuretés laissées par le mode de fabrication, et toute substance devant entrer dans l'économie, dans un but thérapeutique, doit être rigoureusement chimiquement pure.

Mais, indépendamment de ce point très facilement évitable, la théobromine peut donner lieu, chez certains malades, à des phénomènes toxiques qui en restreignent l'emploi et, parfois, en imposent la suppression. Assez fréquemment, les malades soumis à ce traitement accusent de la prostration après l'ingestion de leur cachet ; d'autres présentent de l'excitation pouvant aller jusqu'à l'insomnie ; parfois, de ce fait, la fièvre monte un peu et l'état général s'en ressent. La céphalée vive, en casque, est la rançon de quelques-uns ; tantôt, des troubles plus ou moins intenses, avec vomissements, révèlent une idiosyncrasie particulière. Il nous a été donné de pouvoir observer, dans le service du docteur Gallavardin, un homme que la théobromine empoisonnait littéralement. Deux heures après son premier cachet de 0 gr. 50, il était en proie à une céphalée intense, accusait un état nauséeux et son agitation était extrême. Dès le second cachet, la scène s'est terminée par un vomissement. Enfin, dans quelques cas, le médicament n'agit pas, contre toute attente, alors que le type clinique, l'état du malade et sa tolérance pour la théobromine, sont en faveur d'une indication formelle.

Malheureusement, la nature physico-chimique de la théobromine ne permet pas d'en varier le mode d'administration. Sa solubilité très faible dans l'eau (1 p. 1000) ne laisse de possible que les cachets ou, à la rigueur, la suspension dans un julep ; dans tous les cas, il est absolument impossible de le faire entrer dans l'organisme par une autre voie que l'estomac, ce qui constitue un inconvénient grave dans le cas d'intolérance gastrique.

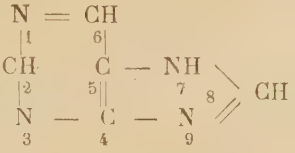
A un autre point de vue, il est de notion courante que l'intensité, la durée et le mode d'action d'un médicament varient souvent si l'on change la voie d'introduction. Si donc, en présence d'un malade chez lequel la théobromine en cachet ne donnait aucun résultat, le médecin avait pu l'administrer par une autre voie d'accès, il est permis de supposer que le nombre des insuccès eût été plus réduit.

CHAPITRE III

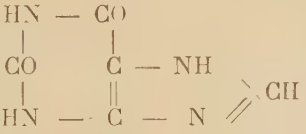
ALLYLTHÉOBROMINE

Etude chimique, pharmacologique et physiologique

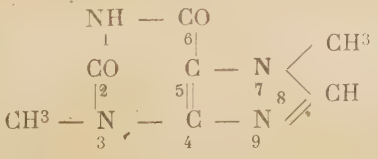
La classe des composés à laquelle appartiennent aussi bien la théobromine que la caféine est la classe des purines, c'est-à-dire qu'ils possèdent tous un noyau commun, celui de la purine :



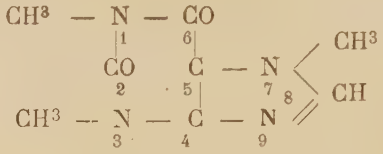
Dans tous ces dérivés se trouvent deux oxygènes liés aux atomes de carbone en position 2 et 6. Cette 2,6 — dioxypurine est connue également sous le nom de xanthine :



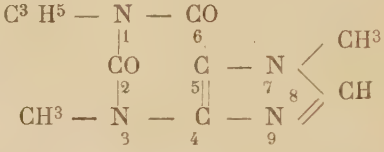
La théobromine est la 3,7 — diméthyl — 2,6 — dioxypurine ou 3,7 — diméthyl — xanthine :



La caféine est la 1,3,7 — triméthyl — 2,6 — dioxypurine, ou 1,3,7 — triméthyl — xanthine autrement dit, la 1 méthylthéobromine :

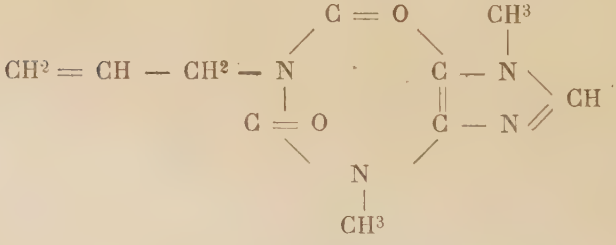


La théobromine injectable est la 1 — allyl — 3,7 — diméthyl — 2,6 — dioxypurine, ou 1 — allyl 3,7 — diméthyl — xanthine, autrement dit, la 1 — allylthéobromine :



La 1-allylthéobromine est donc une trialcoyldioxypurine, tandis que la théobromine n'est qu'un dérivé dialcoylé.

La formule peut s'écrire également :



Le fait que, dans la théobromine, la position 1 ne renferme pas de radical alcoolique permet à ce com-

posé de former, avec les métaux alcalins et alcalino-terreux, des sels, ces éléments se substituant à l'atome d'hydrogène lié à l'azote 1 de la xanthine. Ces sels, théobromine sodique, théobromine calcique, théobromine lithium, sont très solubles dans l'eau *en donnant des solutions de forte réaction alcaline.*

Ces solutions étant très alcalines ne peuvent pas, par conséquent, être injectées sous la peau.

La 1-allylthéobromine ne possède plus cet atome d'hydrogène pouvant être remplacé par un métal, aussi ne fournit-elle pas de sels comme la théobromine. Elle cristallise en aiguilles blanches et fond à 140°. Très soluble dans l'eau chaude (environ 150 fois plus que la théobromine) l'alcool et le chloroforme, le benzoate de soude et le benzoate de lithine facilitent sa dissolution dans l'eau froide ; ces solutions *de réaction neutre* peuvent être facilement injectées par voie endoveineuse, intra-musculaire et sous-cutanée.

Les premières expérimentations sur animaux ont été faites à l'Université de Zurich, chez le professeur Cloetta.

L'action sur le cœur, la respiration et la diurèse a été étudiée principalement sur les cobayes. L'injection intra-veineuse d'allylthéobromine donne une très courte période de dépression, suivie d'une élévation très marquée de la pression sanguine. Cette augmentation de la pression est plus grande qu'avec la même dose de caféine, elle dépasse même celle du camphre et dure plus longtemps. La légère chute de la pression observée au début ne s'est produite, semble-t-il, que sur les animaux narcotisés à l'hydrate de chloral et probablement

est attribuable à ce traitement. Les essais comparatifs de l'action sur les ventricules droit et gauche avec caféine, camphre et allylthéobromine, ont été surtout favorables à ce dernier médicament et ont démontré qu'après une compression de l'aorte, ou stase de la circulation pulmonaire, l'activité du muscle cardiaque était rétablie beaucoup plus vite après des injections d'allylthéobromine qu'avec celle des médicaments ci-dessus.

L'examen expérimental de l'effet diurétique a présenté plus de difficultés, car il est difficile de provoquer chez l'animal des œdèmes expérimentaux comparables à ceux qui se produisent en pathologie humaine. On peut, toutefois, sur des animaux normaux, comparer entre eux divers diurétiques. Des essais dans cet ordre d'idées ont démontré que l'allylthéobromine possède indiscutablement une action diurétique. A la suite de cette constatation, et après plusieurs essais divers, une méthode a été essayée qui paraît donner de bons résultats.

Des cobayes mâles, narcotisés par l'administration d'acide diallylbarbiturique, sont soumis à une injection intra-veineuse continue de chlorure de sodium à 7 0/00. Une sonde est placée dans la vessie et l'on en retire, à intervalles réguliers, l'urine au moyen d'une seringue de Pravaz, opération qui, après quelque temps, peut être effectuée quantitativement. Par cette méthode, on a remarqué que pendant les six premières heures la quantité d'urine excrétée était loin de correspondre à la quantité de liquide injecté et que, par conséquent, pendant ce temps, il y avait rétention du liquide dans les tissus et dans le sang.

Les essais avec les différentes préparations xanthi-

ques ont démontré que la rétention de cet excès de liquide peut être très facilement modifiée, de façon que dans la première demi-heure après l'administration de la préparation, presque tout l'excès de liquide, 60, 70 cc. et plus, peut être éliminé. Ces essais ont démontré que les propriétés diurétiques de l'allylthéobromine étaient très remarquables.

La comparaison entre les valeurs diurétiques de l'allylthéobromine, de la caféine et de la théobromine a été effectuée sur le lapin et les expériences à ce sujet ont été faites suivant la technique que voici :

Deux lapins mâles, d'un poids à peu près égal, furent bien narcotisés et reçurent, au moyen d'une burette, dans la veine marginale de l'oreille, une solution de chlorure de sodium à 7 0/00, chauffée à 37°. L'injection s'effectua lentement et régulièrement. On introduisit dans l'urètre du lapin, lié à la table d'opération, une fine sonde et l'on détermina la quantité d'urine excrétée à des intervalles définis en l'aspirant avec une seringue. Quand la sonde est bien placée, on peut recueillir l'urine quantitativement, comme des essais antérieurs l'ont prouvé. Une heure et demie à deux heures après, on injecte aux animaux les diurétiques à comparer, puis après cessation de la phase oligurique, on réinjecte les mêmes préparations en les changeant pour chaque animal.

Dans les tableaux suivants, on pourra se rendre compte des résultats obtenus dans deux cas typiques tirés d'une série d'expériences qui, toutes, ont suivi les mêmes cours.

ALLYLTHÉOBROMINE ET CAFÉINE

Lapin A : 2.800 grammes — **Lapin B : 3.000 grammes**

A chacun, par kilog., injection intra-veineuse de : 0 gr. 15 d'acide diéthylamine-diallyl-barbiturique

HEURES	SÉRUM	URINE	HEURES	SÉRUM	URINE
2 h. 45	—	évacuée	2 h. 45	—	évacuée
3 h. 15	22 cc.	2 cc. 5	3 h. 15	22 cc.	2 cc. 5
3 h. 45	28 —	2 —	3 h. 45	28 —	5 —
4 h. 15	28 —	3 —	4 h. 15	28 —	14 —
4 h. 30	13 —	5 —	4 h. 30	13 —	9 —
	0 gr. 02 par kilog. d'allyltheobromine			*0 gr. 03 par kilog. de caféine*	
4 h. 45	11 cc.	35 cc.	4 h. 45	11 cc.	48 cc.
5 h.	10 —	32 —	5 h.	10 —	22 —
5 h. 15	11 —	17 —	5 h. 15	11 —	12 — 5
5 h. 30	9 —	5 —	5 h. 30	9 —	7 —
	0 gr. 03 par kilog. de caféine			*0 gr. 02 par kilog. d'allylthéobromine*	
5 h. 45	13 cc.	16 cc. 5	5 h. 45	10 cc.	25 cc.
6 h.	10 —	2 — 5	6 h.	10 —	19 —
6 h. 15	16 —	3 —	6 h. 15	14 —	14 —
6 h. 30	10 —	1 — 5	6 h. 30	8 —	7 — 5
6 h. 45	—	0 — 5	6 h. 45	—	3 —

ALLYLTHÉOBROMINE ET THÉOBROMINE

Lapin A : 3.000 grammes — **Lapin B : 3.200 grammes**

A chacun, par kilog., injection intra-veineuse de : 0 gr. 30 d'acide diéthylamine-diallyl-barbiturique

HEURES	SÉRUM	URINE	HEURES	SÉRUM	URINE
2 h. 45	—	évacuée	2 h. 45	—	évacuée
3 h. 15	38 cc.	1 cc. 5	3 h. 15	38 cc.	1 cc. 5
3 h. 45	35 —	3 — 5	3 h. 45	35 —	3 — 5
4 h.	20 —	2 —	4 h.	20 —	4 —
	0 gr. 10 par kilog. de théobromine			*0 gr. 02 par kilog. d'allylthéobromine*	
4 h. 15	20 cc.	27 cc.	4 h. 15	20 cc.	51 cc.
4 h. 30	10 —	24 —	4 h. 30	10 —	30 —
4 h. 45	21 —	17 —	4 h. 45	21 —	12 —
5 h.	18 —	17 —	5 h. 00	18 —	7 —
5 h. 15	16 —	16 —	5 h. 15	16 —	4 —
	0 gr. 02 par kilog. d'allylthéobromine			*0 gr. 10 par kilog. de théobromine*	
5 h. 30	16 cc.	49 cc.	5 h. 30	16 cc.	10 cc.
5 h. 45	20 —	31 —	5 h. 45	20 —	10 —
6 h.	14 —	24 —	6 h.	14 —	15 —
6 h. 15	—	9 —	6 h. 15	—	16 —
6 h. 30	—	7 —	6 h. 30	—	10 —

Il ressort de ces expériences que l'allylthéobromine possède une activité diurétique prononcée. En effet, tout de suite après l'injection de la préparation commence une forte diurèse qui fournit, selon les réserves de liquide dans les tissus, des quantités considérables d'urine. Il a été mesuré, dans le courant du premier quart d'heure, des quantités de 75 cc. et plus. En général, la diurèse de l'allylthéobromine se caractérise par un cours rapide durant le stade initial, pour diminuer graduellement et passer à l'état oligurique. Si on compare ces effets avec ceux de la caféine ou de la théobromine, on peut dire que 0 gr. 02 d'allylthéobromine par kilog. d'animal causent un effet diurétique correspondant à celui de 0 gr. 03 de caféine et de 0 gr. 10 de théobromine. En somme, l'excitation diurétique de l'allylthéobromine est plus forte que celle des deux autres préparations. Cela est prouvé non seulement par la quantité d'urine de la première phase, mais surtout dans la deuxième phase, où l'allylthéobromine est encore capable d'exciter plus fortement que les deux autres substances le mécanisme diurétique fatigué.

En ce qui concerne l'effet sur le centre respiratoire, les résultats avec l'allylthéobromine ont été excellents. Ni la caféine, ni la théobromine ne peuvent, même à assez fortes doses, supprimer la paralysie du centre respiratoire, provoquée par la morphine, alors que de petites doses d'allylthéobromine produisent cet effet très rapidement et d'une manière frappante.

Nous avons eu le désir de contrôler nous-même l'action de l'allylthéobromine sur l'appareil circulatoire, et M. le Professeur Maignon, qui s'est toujours intéressé

à nos études, a eu la bonté de mettre son laboratoire à notre disposition.

Voici le compte rendu de la première expérience que nous avons faite, en collaboration avec M. Jung, chef de travaux de physiologie à l'Ecole vétérinaire.

Expérience N° 1

11 juin 1920.

Chien pesant 19 kg. 900.

Anesthésie au chloralose en injection intra-veineuse.

Pression artérielle et pouls pris à la carotide gauche (sphygmoscope de Chauveau).

Les injections d'allylthéobromine sont faites dans la jugulaire.

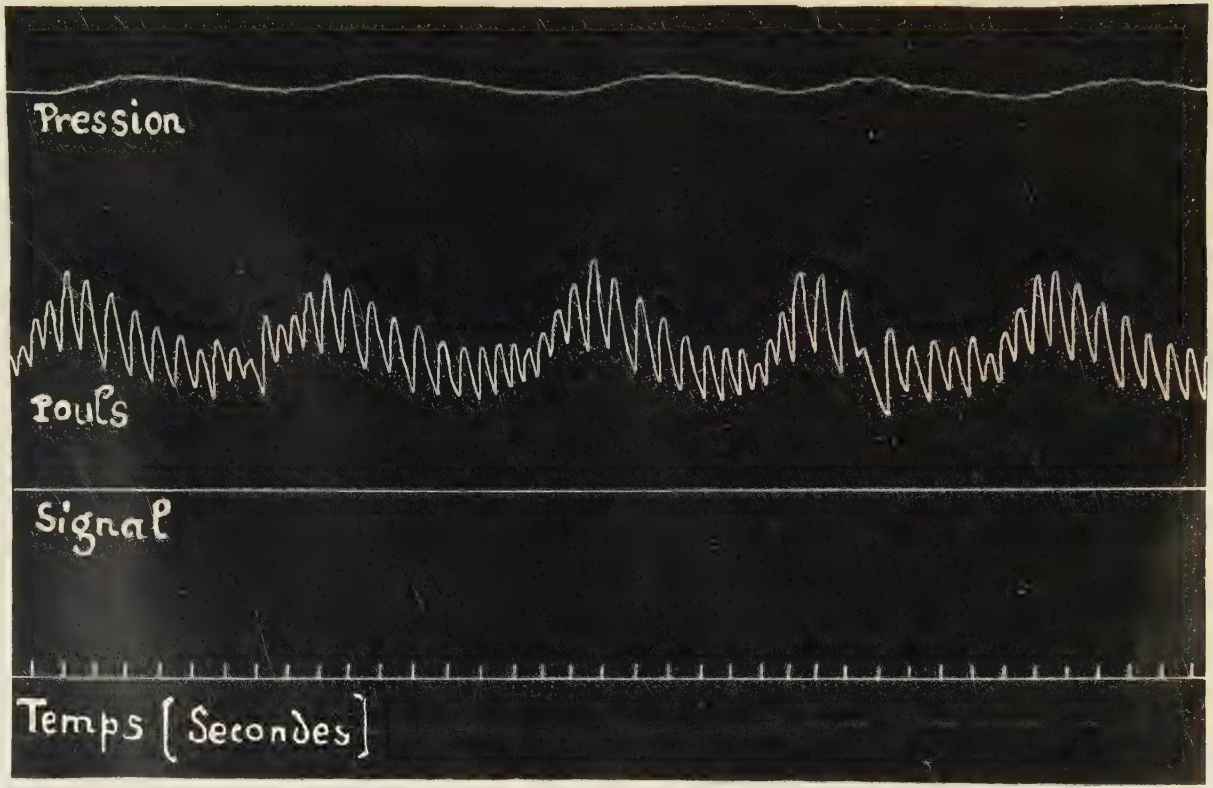
Pression de début : 18 cm. (V. pl. I.)

I. — Injection de 0,10 ctg. Légère augmentation de pression, puis chute très marquée avec accélération du cœur et diminution de l'amplitude systolique. La pression remonte lentement, ainsi que l'amplitude du pouls, mais sans atteindre leur valeur initiale. (V. pl. II, tracé 2.)

II. — Nouvelle injection de 0,10 ctg. cinq minutes après la première. Répétition des mêmes phénomènes, mais un peu moins fort. (V. pl. II, tracé 3.)

III. — Cinq minutes après, la deuxième injection, injection de 0,20 ctg. Rien à signaler.

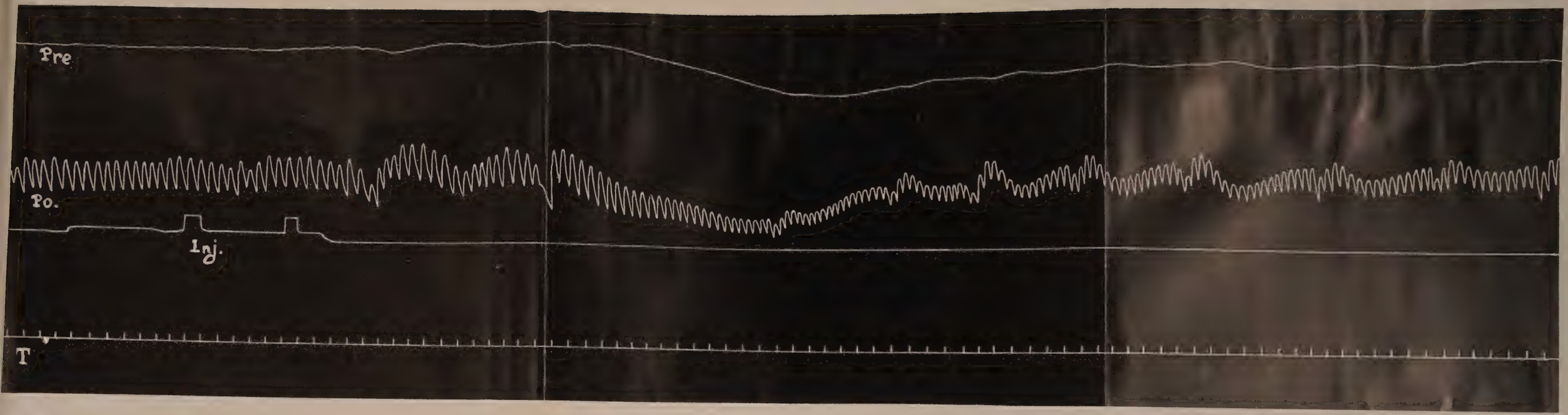
IV. — Trente minutes après la première injection, nouvelle injection de 0,30 ctg. Avant l'injection, le cœur est toujours régulier, l'amplitude du pouls diminuée. Après l'injection, chute très nette de pression et diminution considérable de l'amplitude du pouls. Contractions cloniques et toniques cessant rapidement, mais qui reparaissent à la



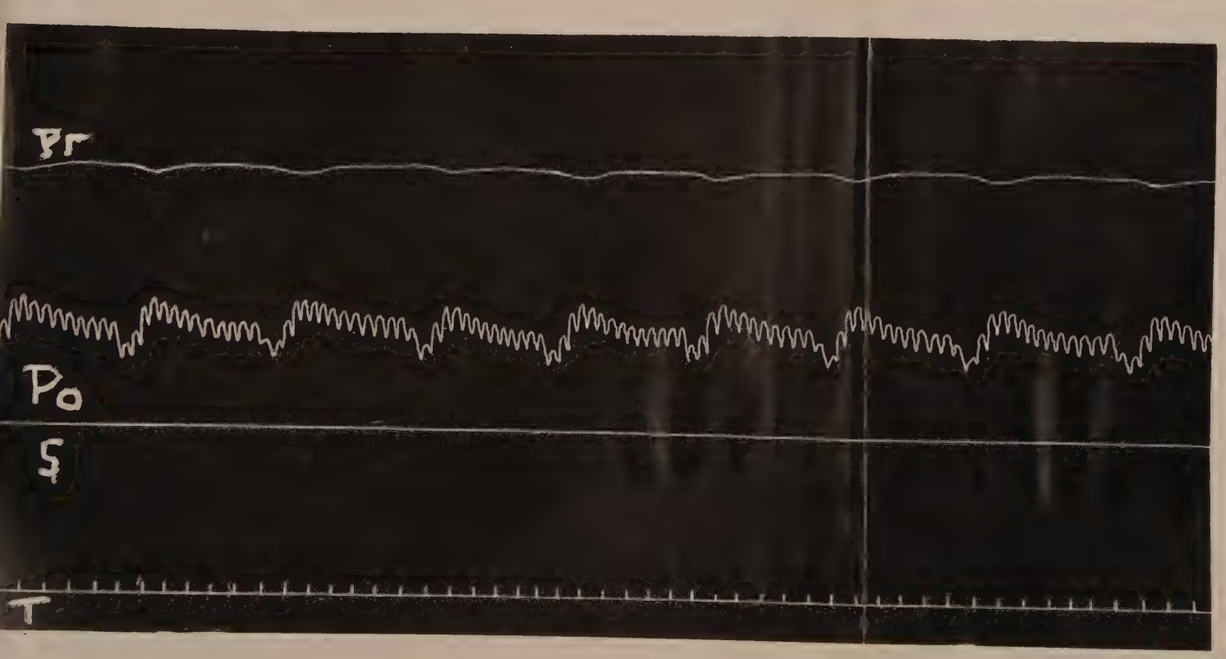
1

EXPÉRIENCE N° 1

1. Pression et pouls avant les injections.



2



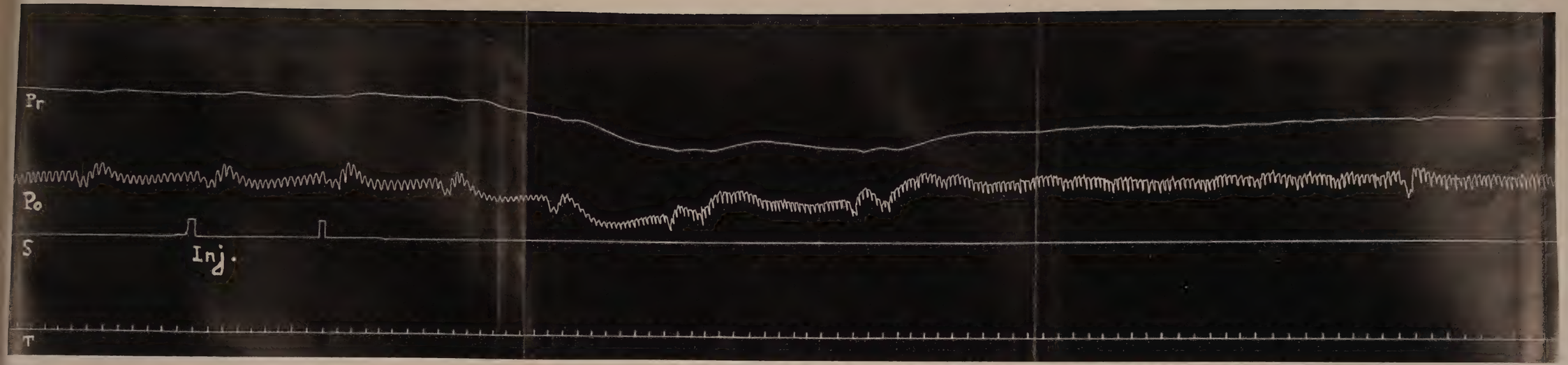
3

EXPÉRIENCE N° 1

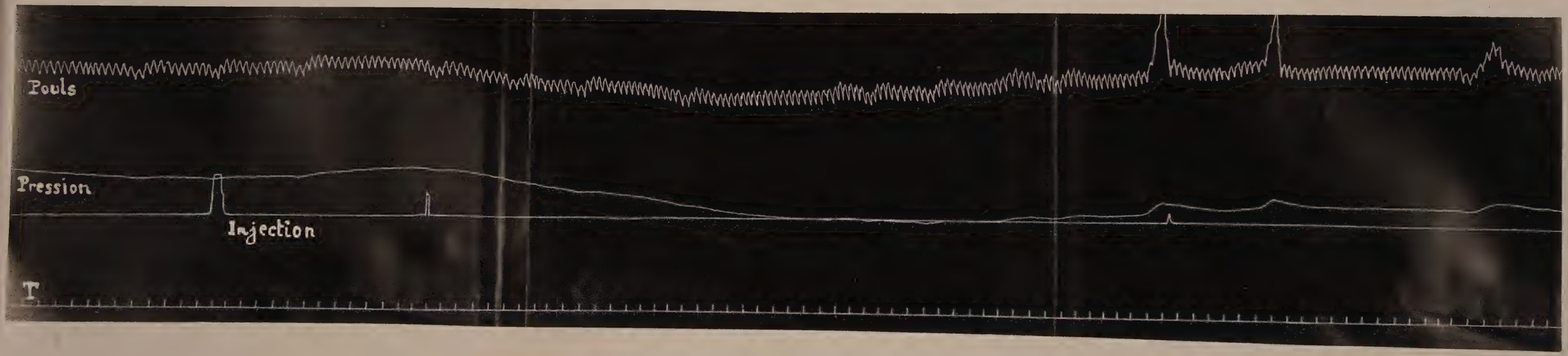
2. Injection N° 1 de 0,10 ctg. d'allylthéobromine.

---

3. Tracé pris 5 minutes après la 2e injection.



4



5

EXPÉRIENCE N° 1

4. Injection N° 4 de 0,30 ctg. 20 minutes après la 3e.

5. Injection N° 5 de 0,30 ctg. 30 minutes après la 4e.

Par suite de la baisse de la pression, la plume correspondant au sphygmoscope a dû être remontée au-dessus de celle du manomètre.

moindre excitation. La respiration est ralentie. (V. pl. III, tracé 4.)

Vingt minutes après cette injection, la pression artérielle est toujours basse (chute de 0,07 cm. par rapport à la pression initiale), respiration toujours très ralentie, inspiration brusque, expiration prolongée avec pause.

V. — Trente minutes après la quatrième injection, nouvelle injection de 0,30 ctg., nouvelle chute de pression, moins marquée que la précédente, probablement parce que la pression initiale est plus basse. Contractions cloniques et toniques, comme dans l'injection précédente, mais moins violentes (à rapprocher des deux chutes de pression dans I et II, les bis semblent moins actifs). (V. pl. III, tracé 5.)

Malgré la dose totale injectée (1 gr.), la mort ne survient pas, les troubles s'amendent peu à peu. Une demi-heure après la dernière injection, la respiration est redevenue presque normale, la pression est toujours basse (chute totale de 8 cm.).

A aucun moment de l'expérience, il n'a été observé d'arythmie, mais seulement une diminution de la systole ventriculaire et une accélération du pouls.

En résumé, la chute considérable de la pression ne semble pas en rapport avec la diminution d'amplitude du pouls. L'allylthéobromine paraît donc agir comme un vaso-dilatateur puissant. Cette action est à rapprocher de celle que certains auteurs avaient signalée déjà au sujet de la théobromine et que nous trouvons rapportée par le docteur Goyet, dans sa thèse sur les syndromes intestinaux d'origine artérielle (1).

Au point de vue nerveux, la substance semble se ran-

(1) Goyet. — Syndromes intestinaux d'origine artérielle. Thèse de Lyon, 1913, page 245.

ger parmi les convulsivants, à côté de la caféine, avec laquelle elle a d'ailleurs une étroite parenté chimique. Toutefois, les accidents convulsifs sont de courte durée (trois à quatre minutes) et ne se traduisent ultérieurement que par de l'hyperexcitabilité.

Le chloralose employé comme anesthésique dans la première expérience étant en outre un vaso-dilatateur, nous avons recommencé, avec M. Jung, une nouvelle expérience sans anesthésie.

Voici le compte rendu de cette deuxième expérience :

Expérience N° 2

23 juin 1920.

Chienne de 27 kg. 400.

Pression artérielle et pouls pris à la carotide gauche (sphygmoscope de Chauveau).

Les injections sont faites dans la jugulaire.

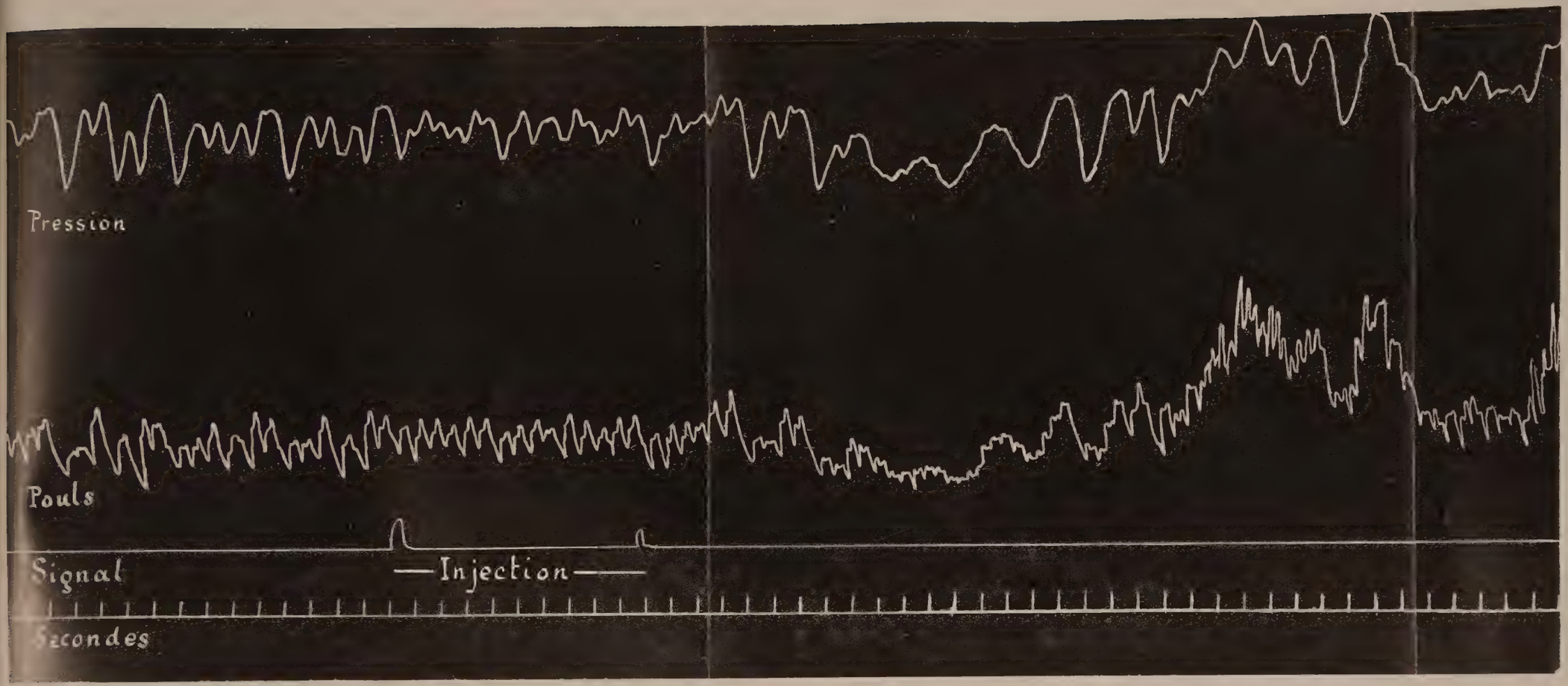
Pression de début : 12 cm.

L'animal est très excité, n'étant pas anesthésié.

I. — Injection de 0,05 ctg. Légère chute de pression comme dans la première expérience, mais la pression revient rapidement à son point de départ. Le pouls est accéléré. (V. pl. IV.)

II. — Injections de 0,10 ctg., cinq minutes après la première. Répétition des mêmes phénomènes. L'animal, à ce moment, présente quelques défenses qui troublent le tracé.

III. — Injection de 0,20 ctg., cinq minutes après la deuxième. Sous l'influence de l'injection, l'animal présente des phénomènes de défense volontaire assez violents, qui amènent des irrégularités du tracé et des hausses de pression, coïncidant avec les mouvements.



EXPÉRIENCE N° 2

1. Injection de 0,05 ctg. d'allylthéobromine.

L'animal se calme. Au bout de quinze minutes, la pression a légèrement baissé ; elle est à 11 cm. Le cœur est toujours accéléré sans diminution de l'amplitude.

IV. — Injection de 0,30 ctg., quinze minutes après la précédente. Le tracé est toujours analogue à ceux du début de l'expérience. L'injection est suivie de contracture très légère, qu'on met en évidence, en détachant une patte de l'animal. Cette contracture ne dure que quelques instants.

V. — Injection de 0,60 ctg., quinze minutes après l'injection n° 4. La pression tombe légèrement pendant un temps très court, puis monte brusquement, le pouls devient excessivement rapide et, en quelques secondes, le cœur s'arrête en systole. L'animal meurt tétanisé. (V. pl. V.)

En rapprochant les résultats de cette expérience de ceux obtenus dans la première, on remarque aussitôt que la chute considérable de la pression ne s'est pas reproduite. On ne constate une baisse de 1 centimètre qu'après la troisième injection. Dans ces conditions, il semble bien que les propriétés vaso-dilatatrices du chloralose soient, en partie du moins, la cause de la chute de 8 centimètres, observée dans l'expérience n° 1. Toutefois, il y a lieu de se souvenir que dans cette expérience chaque injection avait déterminé une nouvelle chute de pression. De plus, il s'est produit dans les deux expériences une hémorragie abondante de la plaie après l'administration de l'allylthéobromine. D'autre part, les défenses vigoureuses de l'animal, non anesthésié et très excité, ont certainement contribué, dans l'expérience n° 2, à maintenir la hauteur de la pression, de telle sorte qu'on n'a pu observer de baisse appréciable qu'à la troi-

sième injection. Enfin, l'augmentation de pression observée lors de la dernière injection n'est que l'expression, sur l'appareil circulatoire, de la tétanisation de l'animal.

Dans l'expérience n° 2, nous constatons, comme précédemment d'ailleurs, une accélération très marquée du pouls, mais sans la moindre diminution d'amplitude. On peut donc conclure à l'augmentation de la contractilité cardiaque.

A un autre point de vue, en rapprochant les doses totales employées dans les deux expériences, la dose totale de 1 gr. 25, utilisée dans l'expérience n° 2, est, par rapport aux 27 kil. 400 de l'animal, une dose inférieure à celle de 1 gr. ayant servi à l'expérience n° 1 sur un animal de 19 kil. 900. La dose correspondante aurait dû être de 1 gr. 37. La mort, qui survient avec la cinquième injection, nous semble devoir être attribuée à la dose massive de 0 gr. 60 injectée en une fois, ce qui serait en faveur, étant donnée la survie dans l'expérience n° 1, d'une élimination très prompte de la substance et d'une neutralisation très rapide de la toxicité quand les doses sont fractionnées. Donc pas d'accumulation.

Cependant, il y a lieu de tenir compte, pour l'évaluation de la dose toxique, de ce que celle de 0 gr. 60 a été administrée au chien n° 2 après qu'il avait déjà reçu 0 gr. 65 d'allylthéobromine en quatre injections et, si rapide que soit l'élimination, il est permis de supposer que la dose de 0 gr. 60, qui l'a tué en fin d'expérience, n'aurait pas été mortelle si elle avait été injectée au début.

C'est ce que nous constaterons plus loin, dans notre expérience n° 4.

Pour contrôler les effets que nous avons constatés chez le chien dans nos expériences 1 et 2, nous avons changé d'animal et pris le lapin comme sujet.

Expérience N° 3

24 juin 1920.

Lapin de 4 kg. 500.

Pression et pouls pris à la carotide gauche (sphygmoscope de Chauveau).

Les injections sont faites dans la jugulaire.

Pression de début : 12 cm.

L'animal n'est pas anesthésié.

I. — Injection de 0 gr. 025. La pression tombe immédiatement pendant un temps très court, en même temps le cœur a quelques contractions ralenties, puis les systoles s'accélèrent, la pression remonte et dépasse son point de départ. (V. pl. VI.)

Après un certain temps, la pression diminue progressivement pour être, dix minutes après l'injection, à 9 cm.; quinze minutes après l'injection, la pression est remontée à 11 cm.

II. — Injection de 0 gr. 025, quinze minutes après la première. Répétition des mêmes phénomènes. Un quart d'heure après cette seconde injection, la pression est à 9 cm.

III. — Injection de 0 gr. 025, quinze minutes après la précédente. Les résultats sont toujours analogues; la pression s'abaisse à 8 cm.

IV. — Injection de 0 gr. 025, quinze minutes après l'injection n° III. Mêmes résultats immédiats de l'injection; la pression reste à 8 cm.

Les caillots, qui encombrent de plus en plus la canule du sphygmoscope permettent toujours de lire la pression, mais ne laissent plus passer les oscillations plus rapides du pouls.

V. — Injection de 0 gr. 025, quinze minutes après l'injection n° IV. L'animal fait immédiatement quelques mouvements, annonçant les phénomènes nerveux.

Dix minutes après cette injection, la pression est à 7 cm.

VI. — Injection de 0 gr. 05, quinze minutes après l'injection n° V. L'animal fait immédiatement une crise convulsive de courte durée (1 minute).

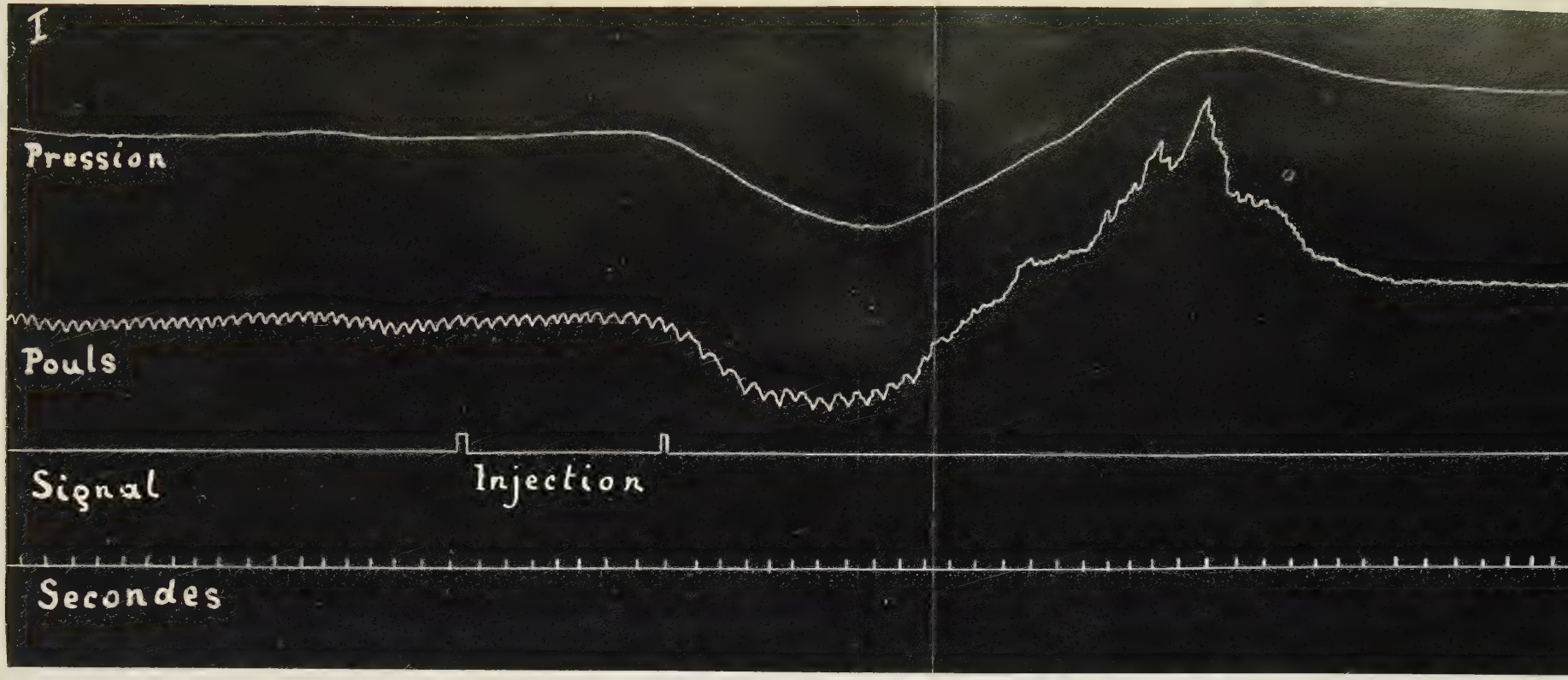
La pression est toujours à 7 cm.

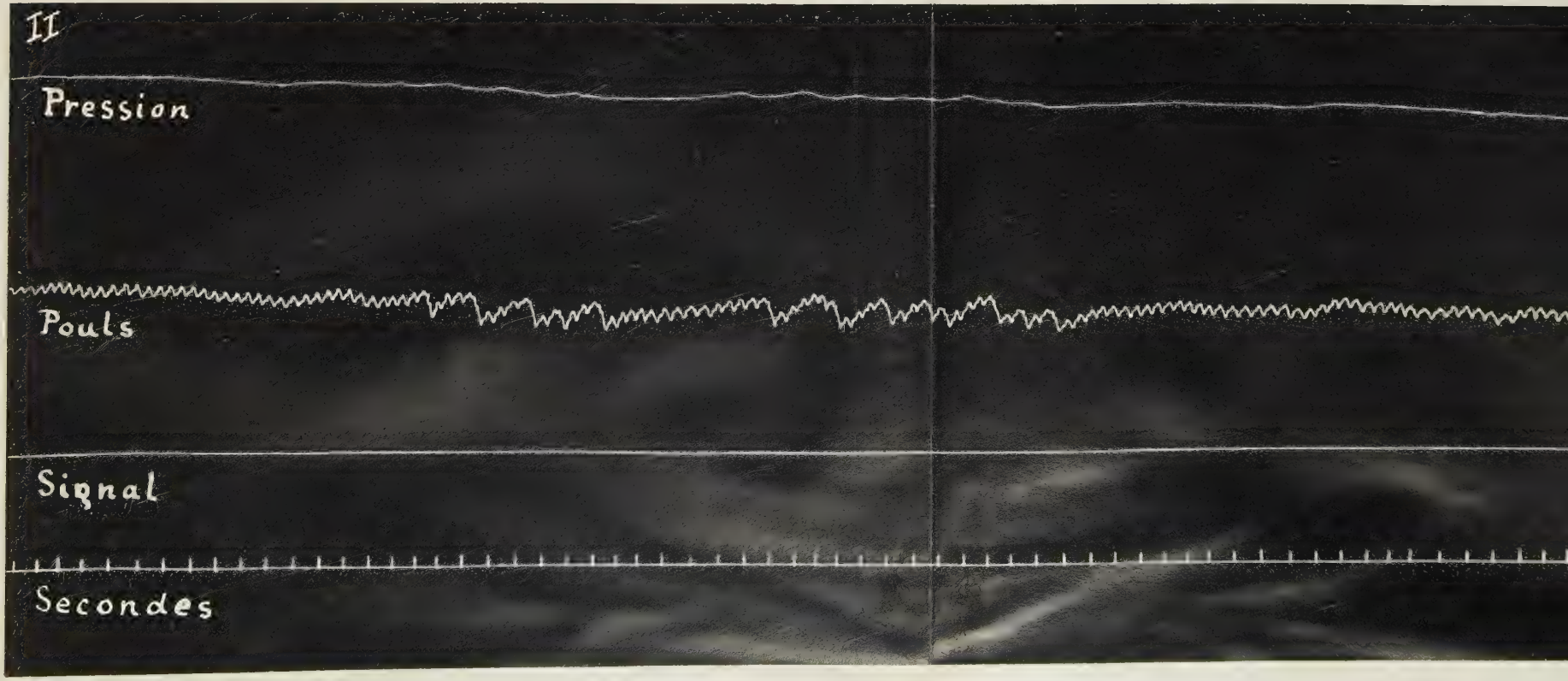
VII. — Injection lente, quinze minutes après l'injection VI, à raison de 0 gr. 025 par quinze secondes. Les convulsions apparaissent vers 0 gr. 04 ; la tétanisation et la mort de l'animal surviennent avec 0 gr. 19.

Les résultats de cette expérience montrent l'allylthéobromine vaso-dilatatrice chez le lapin comme chez le chien. Le léger ralentissement du cœur, observé dans l'injection 1, n'a duré que quelques secondes ; il a été immédiatement suivi d'accélération persistante, ce qui est en faveur de l'augmentation de l'activité du myocarde, comme dans les expériences 1 et 2.

Dans l'expérience n° 3, la dose nécessaire pour tuer l'animal en sept injections échelonnées en une heure et demie, a été de 0 gr. 365. L'expérience n° 4 nous donnera l'intérêt de ce chiffre.

Enfin, nous avons voulu évaluer le coefficient toxique de l'allylthéobromine et nous nous sommes servi pour cela de la méthode servant à déterminer le coefficient


I
Pression
Pouls
Signal
Injection
Secondes


II
Pression
Pouls
Signal
Secondes

d'urotoxie. Puis nous avons comparé la toxicité en fonction de la vitesse d'absorption en utilisant la voie hypodermique.

Expérience N° 4

25 juin 1920.

I. — Lapin de 2 kg. 700.

L'injection est poussée dans la veine marginale de l'oreille, à raison de 0 gr. 02 par minute.

Vers 0 gr. 06, apparaissent des mouvements de défense et quelques convulsions. Les convulsions deviennent progressivement de plus en plus nombreuses, au fur et à mesure que l'injection continue. A 0 gr. 15, survient la tétanisation ; on arrête l'injection pendant une minute, alors quelques mouvements respiratoires réapparaissant, on pousse lentement 0 gr. 01. la tétanisation devient plus violente et l'animal succombe. Dose totale : 0 gr. 16.

II. — Lapin de 3 kg.

On injecte sous la peau, sur une face latérale du thorax, 0 gr. 40 d'allylthéobromine, en une seule injection.

L'animal résiste parfaitement, et le seul trouble constaté est la diminution de l'appétit pendant 24 heures.

D'après ces résultats, la dose toxique par kilo d'animal serait donc de 0 gr. 059, ce qui donne pour un homme de 65 kilos, 3 gr. 835 d'allylthéobromine.

La dose de 0 gr. 40 en injection hypodermique correspond, avec un lapin de 3 kilos, à 0 gr. 133 par kilo d'animal, c'est-à-dire à plus du double de la dose toxique par voie endo-veineuse. L'animal la supporte grâce à la lenteur de l'absorption, qui permet à l'élimination

par le rein d'entrer en jeu, ainsi, sans doute, qu'au pouvoir purinolytique du foie qui, chez le lapin, est de 80 %, d'après Burian et Schue.

Ces résultats sont à rapprocher des conditions de l'expérience n° 3, dans laquelle le lapin de 4 kil. 500 a reçu, par voie endo-veineuse, avant de succomber, 0 gr. 365, fractionnés en sept injections, alors qu'en une seule la dose mortelle aurait dû être de 0 gr. 265.

Chez l'homme, le pouvoir purinolytique du foie ne serait que de 50 %, suivant les mêmes auteurs, ce qui fait qu'en injections hypodermiques la dose deviendrait dangereuse lorsqu'elle atteindrait le double de la dose toxique intra-veineuse, c'est-à-dire 7 gr. 67.

De l'expérimentation pharmacologique, on peut conclure nettement :

1° L'allylthéobromine est analeptique et surtout diurétique ;

2° Sa dose toxique par kilog. d'animal est de 0 gr. 059 en une seule injection intra-veineuse, par conséquent l'allylthéobromine est très peu toxique, étant donné qu'on l'administre à l'homme dont le poids moyen est de 65 kilos à des doses quotidiennes bien inférieures à la dose toxique, qui serait de 3 gr. 80 en une seule injection intra-veineuse et supérieure à 7 gr. 50 par doses fractionnées ou par la voie hypodermique ;

3° Elle agit d'une manière semblable à la théobromine, en tant que diurétique, mais elle est administrée à des doses moindres que cette dernière (on donne, en effet, de 1 gr. à 2 et 3 gr. de théobromine par jour en moyenne, tandis qu'on ne donne que 0 gr. 20 à 0 gr. 80 d'allylthéobromine) ;

4° Elle est injectable, ce qui est une supériorité évidente sur la théobromine ; nous avons vu, en effet, que les solutions de théobromine étaient fortement alcalines, ce qui interdit absolument leur emploi en injections sous-cutanées et intra-musculaires (douleurs, nécrose, etc.), tandis que les solutions d'allylthéobromine sont neutres, ce qui permet leur utilisation en injections sous-cutanées et intra-musculaires, qui sont pratiquement indolores ;

5° Enfin, l'allylthéobromine est injectable par voie endo-veineuse, ce qui permet d'essayer d'obtenir une action plus prompte, pour ainsi dire immédiate, dans certains cas où ont échoué tous les autres médicaments par voie buccale, rectale ou hypodermique.

Donc l'allylthéobromine, au point de vue pharmacologique et physiologique, agit comme la théobromine, mais elle est plus maniable, plus active et injectable.

Nous verrons qu'elle se comporte de même au point de vue clinique.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

La clinique jugeant en dernier ressort tout moyen thérapeutique, parfois même sans égard pour les dissertations chimiques, nous avons suivi, dans divers hôpitaux de Lyon, un certain nombre de malades traités à l'allylthéobromine et nous réunissons ci-après les observations qui nous ont paru les plus intéressantes.

Pour nous rendre compte aussi exactement que possible de la puissance et de l'efficacité de ce remède, nous nous sommes attaché, surtout, à rechercher des malades chez lesquels la théobromine par voie buccale était mal tolérée ou ne donnait que des résultats diurétiques insuffisants.

Observation I

(*Hôtel-Dieu*)

Néphrite chronique avec urémie

M... Fleury, maître d'hôtel, 41 ans, entre à l'hôpital, le 20 mai 1920, pour troubles divers : céphalée, albuminurie, œdèmes.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 75 ans; mère morte à 32 ans, diabétique.

Antécédents personnels. — Ethylisme avoué, remontant à une douzaine d'années.

M... ne s'est jamais plaint d'aucun malaise avant 1916. Mobilisé, il fait campagne jusqu'au 10 octobre 1916. A

cette date, se sentant atteint depuis quelques temps de faiblesse avec œdème des jambes, il se fait porter malade et est évacué. Finalement, il est réformé en octobre 1919, pour néphrite chronique.

Depuis, l'état du malade s'aggrave de plus en plus; il se plaint d'œdème des jambes, de crampes dans les mollets; il a la sensation de pied mort des deux côtés.

Il y a deux mois, sont apparus des vomissements de type aqueux, survenant la nuit et surtout le matin. L'appétit était resté bon jusqu'à ces derniers jours.

Le 23 mai, les symptômes deviennent brusquement plus sévères. A l'examen, on constate un œdème plus marqué de la paroi abdominale et un œdème mou, blanc, des membres inférieurs; la respiration est haletante et saccadée, il ne semble pas y avoir de Cheyne-Stokes.

La pointe du cœur bat dans le sixième espace; rien d'anormal à l'auscultation, pas de galop; le pouls est à 120; la tension T. = 16/12.

Rien à signaler au point de vue nerveux.

Urine. — Les 21 et 22 mai, on trouve un léger disque d'albumine; il n'y en a plus le 23; point de sucre. Le malade, qui signale avoir eu de la pollakiurie, est actuellement oligurique; la quantité est de 500 cc.

Le malade est mis au régime lacté, avec trois cachets de théobromine de 0 gr. 50.

Immédiatement apparaissent des phénomènes violents d'intolérance. M... avait dit d'ailleurs en avoir déjà absorbé antérieurement, avec de très mauvais résultats.

Il se plaint de céphalée, de nausées et se montre très agité. Au second cachet, apparaissent des vomissements et il faut suspendre le médicament.

Le 24 mai, le malade présente un état lipothymique, qui dure plusieurs heures. On pratique une saignée de 550 gr. L'analyse du sérum sanguin donne 1 gr. 70 d'urée par litre.

Le 25 mai, nous lui faisons une injection sous-cutanée de 0 gr. 50 d'allylthéobromine. Le malade la supporte par-

faitement et ne se plaint d'aucun trouble. La quantité d'urine, qui était de 400 cc. le 24, est de 500 cc. le 25, au moment de la première injection.

Le 26, la diurèse est passée à 1,100 cc.; nous faisons une injection de 0 gr. 50 le matin et une seconde de 0 gr. 50 également le soir. Aucun accident.

Les 27, 28 et 29 mai, nous continuons la médication, à la même dose que le 26, c'est-à-dire 1 gr. d'allylthéobromine par jour, en deux injections.

La diurèse est notablement augmentée et à aucun moment nous ne constatons la moindre intolérance, le malade accuse seulement à l'endroit de la piqûre, une sensation un peu douloureuse qui persiste une heure environ. L'œdème a diminué.

A partir du 29, nous suspendons les injections et la diurèse se maintient aux environs de 1,000 cc., alors qu'elle n'était que de 400 à 500 avant le traitement.

Dates	Quantités	Annotations
	(litres)	
22 mai	0,400	
23 »	0,500	
24 »	0,400	
25 »	0,500	Allylthéobromine sous-cutanée 0,50
26 »	1,100	— — 1 gr.
27 »	1,700	— — —
28 »	1,000	— — —
29 »	1,500	— — —
30 »	1,500	
31 »	1,300	
1er juin	0,700	
2 »	1,000	

Nous retiendrons de cette observation que le malade qui présentait une intolérance très marquée pour la théobromine, n'a nullement été incommodé par les injections d'allylthéobromine que nous lui avons faites, malgré la dose très élevée que nous avons dû employer

(1 gr. par jour), alors que nous pouvons généralement nous contenter de doses variant de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par jour, pour obtenir une diurèse satisfaisante.

Observation II

(Hôtel-Dieu)

Ascite symptomatique d'une tumeur abdominale

Mme S... Eléonore, 68 ans, cuisinière, entre à l'hôpital, le 23 janvier 1920; elle vient à cause de l'augmentation de volume de son ventre.

Antécédents héréditaires. — Père mort de pleurésie. Elle a eu cinq frères et sœurs qui sont morts d'affections diverses, non bacillaires.

Antécédents personnels. — Mariée, son mari est mort de pneumonie; elle a deux enfants se portant bien.

Mme S... nie l'éthylisme; elle signale une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 9 ans.

. Il y a trente ans, elle a eu un érysipèle de la jambe gauche qui, depuis, serait restée œdématiée. La malade a des varices depuis longtemps.

L'affection actuelle a débuté fin octobre 1919 par une augmentation progressive du ventre, de l'amaigrissement, de l'inappétence, sans dégoût électif pour la viande.

A l'examen, on trouve une ascite abondante et en même temps un épanchement pleural assez considérable à gauche, que la ponction a révélé hémorragique.

Le 4 mai, après une ponction d'ascite, on découvre par la palpation, puis par le toucher vaginal, une masse dure, bosselée, douloureuse à la pression, appliquée contre la colonne, au-dessous de l'ombilic et un peu à gauche.

Plusieurs ponctions abdominales et une thoracenthèse ont été pratiquées depuis l'entrée de Mme S... à l'hôpital.

Le 26 mai, le périmètre abdominal est de 118 cm. On trouve une ascite libre, non cloisonnée; le foie ne paraît

A l'examen des poumons, on trouve de la matité à la base gauche, remontant jusqu'à la pointe de l'omoplate; à l'auscultation, abolition du murmure vésiculaire et des vibrations.

Au cœur, bruits normaux; le pouls est à 88; la tension est T. = 13/7.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine; le volume moyen est actuellement de 1,200 cm. cubes par jour.

La malade, qui a déjà pris de la théobromine plusieurs fois depuis qu'elle est dans le service, nous dit que ce médicament, bien toléré au début, l'incommode maintenant; l'action thérapeutique semble avoir baissé parallèlement.

Nous pratiquons une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'allylthéobromine.

Le lendemain 27, la quantité d'urine est passée à 1,800 cc.; nous injectons 0 gr. 40.

Le 28, la diurèse est à 2,200 cc. Nous injectons 0 gr. 50 et nous continuons cette dose les 29 et 30 mai. Puis, nous suspendons le traitement.

pas gros, autant que la distension de la paroi permet de s'en rendre compte; la rate n'est pas perçue.

Dates	Quantités	Annotations
	litres	
23 mai	1,200	
24 »	1,200	
25 »	1,100	
26 »	1,150	Allylthéobromine sous-cutanée 0,40
27 »	1,800	— — 0,40
28 »	2,200	— — 0,50
29 »	2,200	— — 0,50
30 »	2,500	— — 0,50
31 »	2,200	
1er juin	1,700	
2 »	1,600	
3 »	1,300	
4 »	1,700	

Après l'arrêt des injections, la diurèse redescend un peu, mais se maintient spontanément aux environs de 1,600 cc.

DATES	VOLUMES	URÉE		Na Cl		P^2O^5	
		par litre	par 24 heures	par litre	par 24 heures	par litre	par 24 heures
	litres	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
26 mai	1,150	7,74	8,78	6,66	7,65	0,92	1,05
1er juin	1,700	6,16	10,47	7,25	12,32	1,04	1,76

Dans cette deuxième observation nous voyons que la théobromine par la bouche semblait avoir, pour ainsi dire, usé son activité ; de plus, la malade supportait moins bien ce médicament qu'au début. L'allylthéobromine nous a permis de relever la diurèse de façon durable, puisque, après suppression des piqûres, le taux urinaire est resté bon ; en outre, les troubles d'inappétence et la céphalée provoqués par la théobromine ne se sont pas reproduits pendant les injections.

Observation III

(*Hôtel-Dieu*)

Pleurésie

Mme D... Pierrette, 27 ans, entre à l'hôpital le 26 mai 1920, pour points de côté et dyspnée.

Antécédents héréditaires. — Son père a 70 ans, il est bien portant ; sa mère s'enrhume assez facilement et a pris une congestion pulmonaire il y a trois semaines.

Mme D... a eu une sœur morte à 18 ans de tuberculose pulmonaire ; il lui reste un frère et une sœur bien portants.

Antécédents personnels. — Mariée en 1912, son mari est bacillaire ; elle a un enfant de 7 ans en bonne santé. Dans

son enfance, la malade a eu la scarlatine à 11 ans. En mars 1919, elle prend la grippe et reste malade un mois; à ce moment apparaît un point de côté à gauche. Elle ne s'est jamais bien remise. En février 1920, le point de côté réapparaît violent et dure un mois et demi. M^me^ D..., s'enrhume facilement.

L'affection actuelle a débuté au commencement de mai 1920, par un point de côté à gauche, avec grand frisson, mais sans fièvre, et la malade ne s'alite pas.

Le 23 mai, la fièvre s'allume très élevée, avec point de côté intense, dyspnée considérable, mais sans expectoration et sans toux.

Le 26 mai, on constate une dyspnée marquée, la respiration est de 32 à la minute, l'expectoration presque nulle; on note un peu de tirage sus-sternal; la température oscille entre 39°5 et 40°.

A l'examen des poumons : En avant, tympanisme des deux côtés et respiration soufflante. En arrière et à droite, on entend une respiration très soufflante de suppléance; à gauche, le sommet respire bien; à la partie moyenne, à trois travers de doigt de la pointe de l'omoplate, on trouve une matité très nette, allant jusqu'à la colonne; à l'auscultation, on entend un souffle très lointain aux deux temps; à la base, on trouve de la matité et un silence respiratoire absolu.

La pointe du cœur est dans le quatrième espace, les bruits sont normaux, on note de la tachycardie à 140; la tension T. = 11/5.

La langue est saburrale et la malade est constipée.

Au point de vue nerveux, on trouve des réflexes rotuliens très nettement exagérés; M^me^ D... paraît être de tempérament névropathique.

Les urines ne contiennent pas d'albumine. La diurèse est de 1,500 cc. par jour.

Le 31 mai, nous faisons une injection de 0 gr. 40 d'allylthéobromine, pour tenter de déclencher une débâcle uri-

naire; la malade supporte bien cette piqûre qui élève immédiatement la diurèse à 2,400 cc.

Le lendemain 1er juin, la deuxième piqûre est un peu moins bien tolérée.

La troisième et la quatrième piqûres nous donnent toujours une diurèse de plus de 2,000 cc., mais la malade, très agitée, ne veut pas continuer le traitement.

Cependant, nous défiant de l'exaltation de Mme D... et de son tempérament nerveux, nous croyons devoir la persuader d'essayer une dernière piqûre. Avec son consentement, nous lui injectons donc *2 cc. de sérum physiologique baptisé allylthéobromine*. Cette dernière injection est celle qui détermine les phénomènes les plus violents. Nous nous croyons donc autorisés à parler d'intolérance uniquement psychique.

De plus, nous remarquons que la température qui avait baissé pendant la diurèse provoquée, est remontée très rapidement ensuite.

Dates	Quantités	Annotations
	(litres)	
28 mai	1, 400	
29 »	1, 500	
30 »	1, 500	
31 »	1, 800	Allylthéobromine sous-cutanée 0,40
1er juin	2, 400	— — 0,40
2 »	2, 400	— — 0,40
3 »	2, 100	— — 0,40
4 »	2, 400	Sérum physiologique 2 cc.
5 »	1, 700	
6 »	1, 700	
7 »	1 200	
8 »	1, 300	

Nous avons tenu à citer cette observation parce que de toutes celles que nous avons prises c'est la seule au

Observation N° III

Nom Mme D... Pierrette 27 ans Mai 1920

Resp	Pouls	Tempér.re	MAI 28	29	30	31	JUIN 1	2	3	4	5	6	7	8					Temper.re
95	210	42.5																	42.5
90	200	42,0																	42,0
	190	41.5																	41.5
80	180	41,0																	41,0
	170	40.5																	40.5
70	160	40,0																	40,0
	150	39.5																	39.5
60	140	39,0																	39,0
	130	38.5																	38.5
50	120	38,0																	38,0
	110	37.3																	37.3
40	100	37,0																	37,0
	90	36.5																	36,5
30	80	36,0																	36,0
	70	35.5																	35,5
20	60	35,0																	35,0
	50	34,5																	34,5
10	40	34,0																	34,0
	30	33,5																	33,5

L. G. — N° 347 — Vve Delain 90k. n°2 — 8000 — 2.20

cours de laquelle nous aurions eu à noter de l'intolérance pour l'allylthéobromine ; mais, avec le sérum physiologique, les phénomènes ayant gardé toute leur acuité enlèvent ainsi toute valeur aux constatations précédentes.

Observation IV

(Hôtel-Dieu)

Ascite et Œdème

M... Charles, 76 ans, tourneur, entre à l'hôpital le 16 avril 1920.

Il vient pour ascite déjà ponctionnée, trois semaines avant son admission. Le médecin avait retiré deux litres de liquide.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Marié, a eu trois enfants, deux sont morts en bas-âge, d'affection inconnue ; sa femme est morte.

M... a toujours été bien portant ; il signale seulement un peu de gastrite, il y a une trentaine d'années.

Il y a six mois, le malade s'aperçoit que son ventre augmente de volume, mais son état général reste toujours bon.

A son entrée, le malade est essoufflé, peu amaigri et n'a pas de cyanose.

A l'examen de l'abdomen, on trouve les signes d'ascite ; le réseau veineux sous-cutané est peu accentué ; le foie paraît gros et lisse, la rate n'est pas perçue.

A l'auscultation des poumons, on trouve quelques sibilances disséminées ; à la base gauche, léger timbre égophonique.

Le cœur est normal ; la tension, à l'entrée, est T. = 18/10.

Les membres inférieurs sont très œdématiés jusqu'à la racine ; les urines sont rares, ne contenant ni sucre ni albumine.

Le 10 juin, le malade, qui est au régime déchloruré, prend 1 gr. 50 de théobromine par jour; celle-ci l'incommode un peu; sous son influence, il est prostré et perd l'appétit; de plus, le médicament n'amène pas d'augmentation de la diurèse, qui reste aux environs de 900 cc. Le foie déborde les fausses-côtes de trois travers de doigt; le pouls, un peu arythmique, est à 92; la tension T. = 14/9.

Nous pratiquons une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'allylthéobromine, la théobromine en cachet est supprimée.

Le 11 juin, n'amène aucun résultat; nous faisons une nouvelle injection, toujours sous-cutanée, de 0 gr. 30. Même résultat négatif le 12.

Prenant une autre voie d'introduction, nous faisons ce jour une injection intra-musculaire de 0 gr. 20 et nous voyons, le 13 juin, la diurèse atteindre 1,300 cc.

Les injections intra-musculaires sont continuées les 13, 14 et 15 juin, à la dose de 0 gr. 30, et la diurèse atteint 1,700 cc.

Le 16 juin, le volume des urines est de 1,750. Nous suspendons les injections, la diurèse redescend un peu, mais se maintient aux environs de 1,500 cc.

Dès le 13 juin, l'œdème a disparu. Le périmètre de l'ab-

Dates	Quantités	Annotations
	litres	
7 juin	0,900	
8 »	0,700	
9 »	1,220	
10 »	0,900	Allylthéobromine sous-cutanée . 0,20
11 »	0,850	— — 0,30
12 »	0,700	— intra-musculaire 0,20
13 »	1,300	— — 0,30
14 »	1,400	— — 0,30
15 »	1,700	— — 0,30
16 »	1,750	
17 »	1,600	
18 »	1,400	
19 »	1,500	

domen, qui était de 0 m. 89 le 10 juin, est de 0 m. 87 le 13 ; le malade a repris appétit et son état général est bon.

DATES	VOLUMES	URÉE		Na Cl		P^2O^5	
		par litre	par 24 heures	par litre	par 24 heures	par litre	par 24 heures
		gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
9 juin	1,220 cc.	12,74	15,54	2,10	2,56	1,76	2,14
11 »	850 »	12,88	10,84	3,39	2,88	2,10	1,78
14 »	1,400 »	8,52	11,92	3,62	5,06	1,08	1,51
16 »	1,750 »	8,57	14,99	1,98	3,46	1,18	2,00
18 »	1,400 »	11,61	15,32	1,87	2,46	1,56	2,05
21 »	1,380 »	13,81	19,05	5,03	6,94	1,74	2,40

Nous avons à retenir de cette observation que le malade a mieux supporté les piqûres que les cachets de théobromine ; de plus, l'allylthéobromine, tout au moins par voie intra-musculaire, a provoqué une diurèse durable et abondante, alors que la théobromine n'avait donné aucun résultat.

Observation V

(*Hôpital de l'Antiquaille*)

Néphrite aigüe et pleurésie bacillaire

Mme S... Marie-Louise, 22 ans, entre à l'hôpital le 19 mai 1920, pour douleurs abdominales, maux de tête et œdèmes.

Antécédents héréditaires. — Père et mère bien portants, sa mère, cependant, a eu deux fausses couches ; un frère est mort subitement à 6 mois 1/2.

Antécédents personnels. — Rougeole et coqueluche dans l'enfance ; n'a pas eu de scarlatine ; une angine il y a trois ans. Mme S... s'enrhume facilement.

Mariée, son mari est bien portant.

L'affection actuelle a débuté, il y a cinq semaines, par de l'œdème des jambes. Cet œdème diminue d'abord un peu, puis augmente de nouveau, et, au bout de huit jours, envahit les cuisses, les lombes et l'abdomen; il n'y a pas d'essoufflement.

Cet état persista jusqu'au 17 mai, date à laquelle la malade eut brusquement une douleur très vive dans l'hypocondre droit avec céphalalgie intense. La nuit suivante, elle eut des vomissements répétés. Dès l'apparition des douleurs abdominales, les urines deviennent extrêmement rares. Le médecin appelé par la malade porte le diagnostic de néphrite et de péritonite. M^me^ S... est envoyée à l'hôpital.

A l'entrée, la malade présente de l'anasarque, avec œdème très marqué aux membres, à l'abdomen et aux lombes; la face est bouffie et la malade se plaint d'être essoufflée depuis la nuit précédente. La température oscille entre 38° et 38°5; le pouls est à 116; la respiration à 32.

Les urines sont très rares; dans la nuit du 19 au 20, on recueille 250 cc., qui donnent un très gros disque d'albumine.

Dans l'aisselle droite existe une petite glande qu'un médecin a ponctionnée, il y a quatre mois. Il en aurait extrait du pus. La peau est encore rouge à ce niveau. La malade n'a eu aucune plaie au membre supérieur correspondant.

A l'examen du cœur, le pouls est rapide, mais à l'auscultation, pas de bruit de galop. La pointe qui bat dans le cinquième espace est difficile à localiser; le premier bruit est un peu soufflant. La tension T. = 11,5/8,5.

Quelques jours avant son entrée, la malade a eu un point de côté à droite du thorax, qui disparut après l'application de ventouses. A la percussion en arrière, submatité de la base gauche, diminution des vibrations, égophonie.

A l'abdomen, on trouve de l'ascite.

Le 21, on pratique une ponction exploratrice et on trouve un hydrothorax bilatéral ; l'examen des liquides des plèvres donne :

Liquide de la plèvre gauche. — Peu de fibrine, coagulum en fils minces, très faible réaction de Rivalta, liquide incolore, légèrement trouble. Examen microscopique : lymphocytes 90 %; cellules endothéliales 8 %; polynucléaires 2 %.

Liquide de la plèvre droite. — Beaucoup de fibrine, coagulation en masse, réaction de Rivalta très positive, liquide incolore et trouble. Examen microscopique : polynucléaires 95 %; cellules endothéliales 4 %; lymphocytes 1 %.

Le 27, on constate à l'auscultation de gros frottements pleuraux à la base droite; à la base gauche, obscurité respiratoire, et, près de la colonne, un très léger souffle avec égophonie et pectoriloquie. La tension T.=11/8. La température ayant un peu baissé, on donne de la théobromine à la dose de 1 gr.. La malade est au régime déchloruré.

Ce médicament n'est pas très bien toléré, et la température remonte à 38°2.

Le 29, la malade se plaint d'avoir eu la nuit un point très douloureux dans la fosse illiaque droite; le matin, le ventre est encore un peu douloureux; le toucher vaginal est négatif. A cette date, on supprime les cachets de théobromine, que l'on remplace par une injection intra-musculaire quotidienne de 0 gr. 20 d'allylthéobromine.

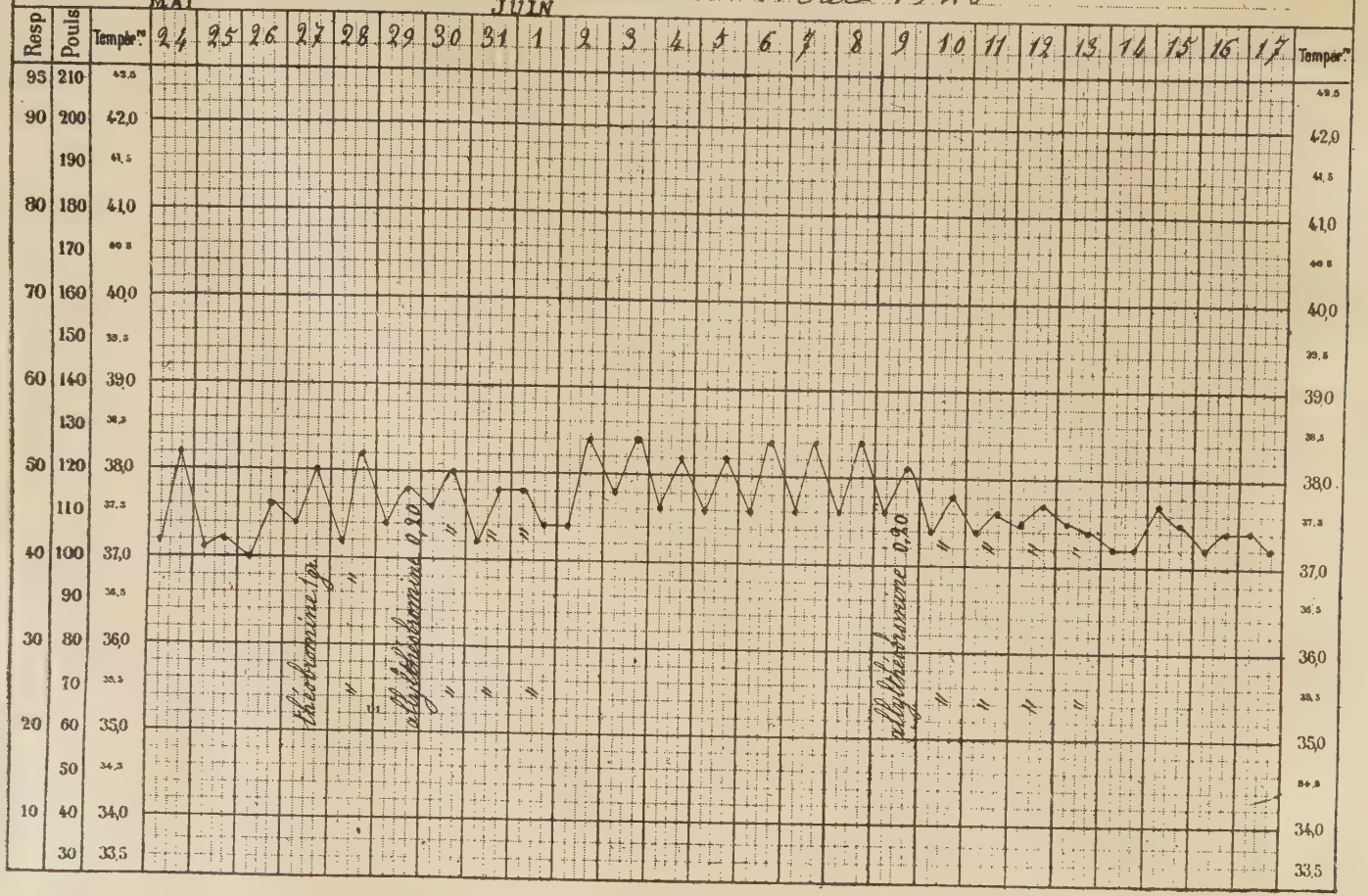
Malheureusement, survient une diarrhée qui empêche de recueillir les urines. Néanmoins, la température baisse jusqu'au 2 juin, date à laquelle les injections sont supprimées. M^me^ S... affirme avoir uriné bien davantage. L'œdème a beaucoup diminué.

Le dosage de l'urée dans le sang, qui était de 1 gr. 8 par litre le 24 mai, est de 0 gr. 82.

Le 9 juin, on recommence les injections intra-musculaires d'allylthéobromine pendant cinq jours.

Observation N° V.

Nom Mme S.... Marie-Louise 22 ans Mai 1920



Le 11, les œdèmes ont presque disparu; la tension T. = 10,5/8; l'albumine est toujours très abondante, on en trouve 10 gr. par litre.

Le 14, le dosage de l'urée dans le sérum sanguin est de 0 gr. 51 pour 1.000.

Dates	Quantités	Annotations
	litres	
7 juin	1,100	
8 »	1,100	
9 »	1,500	Allylthéobromine intra-musculre 0,20
10 »	2,000	— — 0,20
11 »	1,600	— — 0,20
12 »	2,400	— — 0,20
13 »	2,000	— — 0,20
14 »	1,500	
15 »	1,400	
16 »	1,800	
17 »	2,000	

La courbe de la température a de nouveau très nettement baissé pendant cette seconde série de piqûres; l'état de la malade est considérablement amélioré, il n'y a plus trace d'œdème. L'appétit est bon; Mme S... est au régime commun, mais sans sel.

Cette observation nous montre que la médication théobromique, si difficile à appliquer dans le cas des néphrites aiguës, nous a été rendue possible par voie intramusculaire avec de faibles doses d'allylthéobromine parfaitement tolérées et efficaces.

Observation VI

(*Hôpital de l'Antiquaille*)

Néphrite chronique avec poussée aiguë

D... Etienne, 67 ans, chaudronnier, entre à l'hôpital le 1er juin 1920, pour ulcère variqueux de la jambe droite, et pour les « albumines ».

Antécédents personnels. — N'a jamais été malade; pas de maladie vénérienne, pas d'alcoolisme; il boit une chopine à un litre de vin par jour et de très rares petits verres. Il a de la surdité professionnelle. Marié, il a deux enfants. Sa femme et ses enfants se portent bien.

Il y a quarante ans, a débuté un ulcère de la jambe droite, qui tient actuellement toute la circonférence du cou-de-pied, à l'exception d'une bande cutanée longitudinale, au-devant du tibia. Cet ulcère s'étend sur une hauteur de plus d'un travers de main; les bords en sont surélevés. On note des lésions éléphantiasiques du pied et du mollet.

Depuis plusieurs années, D... a de la pollakiurie nocturne.

Il y a trois semaines, le malade s'est mis à enfler des jambes, puis l'œdème est remonté progressivement jusqu'à la face et aux paupières. Il n'a pas eu de céphalée. A noter seulement quelques nausées, trois ou quatre jours avant son entrée à l'hôpital.

Actuellement, le malade est moins enflé. On ne retrouve de l'œdème assez considérable qu'aux membres inférieurs.

La pointe du cœur bat dans le sixième espace; le pouls est tendu et régulier à 64; la tension T. = 19,5/12.

Aux poumons : sibilances et ronchus dans toute la hauteur du thorax en arrière; peu de dyspnée.

Rien à signaler à l'abdomen.

Les réflexes rotuliens sont impossibles à obtenir, le malade se raidissant. Les pupilles sont normales.

Les urines sont limpides et claires, mais rares, avec un très gros disque d'albumine.

En résumé, il s'agit d'une néphrite chronique, évoluant probablement depuis fort longtemps sans incommoder le malade et caractérisée par une forte hypertension et un gros cœur sans bruit de galop et sans alternances. Le malade fait une poussée aiguë récente, avec albumine massive et gros œdèmes, de cause indéterminée.

D... a, en outre, un ulcère variqueux très ancien avec troubles trophiques du type éléphantiasique.

Dès son entrée, on administre au malade 1 gr. de théobromine par jour. Ce médicament est mal toléré, le malade se plaint de céphalée, il dort mal et a vomi le 2 juin au matin.

Le 3 juin, on remplace la théobromine par une injection intra-musculaire de 0 gr. 20 d'allylthéobromine, que l'on continue quotidiennement jusqu'au 6 juin inclusivement. Aucune intolérance.

Le 5 juin, le malade est sensiblement amélioré ; les œdèmes ont complètement disparu. Les urines sont abondantes, mais contiennent encore un gros disque d'albumine. Malheureusement, il est absolument impossible d'obtenir du malade qu'il se serve régulièrement de son urinal, de sorte qu'on ne peut avoir de renseignements précis sur la quantité d'urine journalière.

Le pouls est lent, à 48 ; la tension T. = 19/8,5, alors qu'à l'entrée elle était de 19,5/12.

On ne trouve pas de signe d'insuffisance aortique. Après une courte marche dans la salle, le pouls monte à 68.

Le dosage de l'urée dans le sang donne 0,51 0/00.

Le 10 juin, l'état du malade se maintient satisfaisant, la diurèse est toujours bonne et les œdèmes ne reparaissent pas.

Le 15 juin, la tension est remontée à T. = 19/12, mais l'état est toujours bon.

Chez ce malade nous voyons que l'allylthéobromine nous a permis de vaincre l'intolérance pour la théobromine comme dans les observations précédentes. De plus, il est à remarquer que, avec de très faibles doses du médicament, les œdèmes ont cédé très rapidement.

Observation VII

(Hôpital Saint-Joseph)

Cirrhose hypertrophique

P... Pierre, 56 ans, ouvrier en tabac; entre à l'hôpital pour un second séjour, le 10 juin 1920.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Ethylisme très net, depuis l'âge de 20 ans. P... reconnaît boire plus de 2 litres de vin par jour et a pris beaucoup d'absinthe.

L'affection actuelle débuta, il y a trois ans, par des hémorragies nasales et des douleurs dans la région hépatique. A cette époque, il n'a pas été noté d'ascite. Soigné une première fois à l'hôpital pour ascite, en mars 1920, celle-ci disparaît sous l'influence du traitement. Mais elle ne tarde pas à revenir et c'est pourquoi le malade entre de nouveau à l'hôpital. Il n'a pas de vomissements, mais est constipé.

A l'examen, P... est emphysémateux. En raison de son état, la limite supérieure du foie est difficile à préciser, le bord inférieur, ferme, déborde de deux travers de doigt le rebord des fausses-côtes. La rate est volumineuse. Le ventre est étalé avec ombilic déplissé; cependant l'abdomen est peu tendu par une ascite libre et il n'existe aucune indica-

tion de paracenthèse. On ne remarque aucune circulation complétaire superficielle.

Au cœur, les bruits sont normaux, mais le pouls est un peu rapide à 80.

Les urines sont rares, rouge brique et laissent déposer une forte couche d'urate; elles ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le 15 juin, on purge le malade, qui présente une constipation opiniâtre.

Le 16, on commence à donner de la poudre de digitale, à la dose de 0 gr. 30, et l'on continue ce médicament pendant trois jours.

Le volume des urines augmente un peu et monte à un litre environ.

Le 19 juin, on continue le traitement par 0,20 ctg. d'allylthéobromine en injection veineuse. L'injection est très bien supportée.

Le 20, la dose est portée à 0,30 ctg., sans incident.

Le 21, on donne une injection de 0,40 ctg. A la suite de cette dose, le malade présente une légère réaction de quelques minutes, qui se traduit par des bouffées de chaleur.

Puis le traitement est suspendu pour être repris ultérieurement.

Dates	Quantités	Annotations
	(litres)	
15 juin	600	
16 »	600	Poudre de digitale. . 0,30
17 »	1,000	— 0,30
18 »	1,200	— 0,30
19 »	1,000	Allylthéobromine intra-veineuse 0,20
20 »	1,200	— — 0,30
21 »	1,400	— — 0,40
22 »	1,700	

Observation VIII

(Hôpital Saint-Joseph)

Myocardite

S... Joseph, 66 ans, boulanger, entre à l'hôpital le 7 juin 1920, pour hyposystolie.

Antécédents héréditaires. — On n'a pas de renseignements précis.

Antécédents personnels. — Le malade ne signale rien de spécial. Depuis trois ans, il a un peu de dyspnée d'effort, ce qui n'est pas surprenant, étant donnés son âge et sa profession pénible.

L'affection actuelle remonte au 2 avril dernier, date à laquelle elle débute par de la dyspnée d'effort et un léger œdème des membres inférieurs. Cet œdème disparaît sous l'effet du repos et de la digitale. Mais S..., ayant repris son travail, voit bientôt les symptômes réapparaître et il se remet ainsi plusieurs fois au traitement. Mais, au début de juin, la digitale semble ne plus avoir d'action sur son état et c'est pourquoi il se décide à entrer à l'hôpital.

A l'examen, on voit un thorax globuleux, et l'auscultation révèle des poumons emphysémateux. On trouve quelques râles aux deux bases, mais surtout à droite. La dyspnée est assez forte et continue.

Le cœur est hypertrophié et la pointe bat dans le sixième espace en dehors de la ligne mamelonnaire. On ne trouve ni galop, ni bruits anormaux; mais le pouls est irrégulier à 80. La tension T. = 18,5/11.

Les urines sont claires, sans albumine; le volume moyen est de 900 cc.

Après quelques jours de repos, on met le malade à la poudre de digitale. Le 12, on lui donne 0 gr. 40; le 13 et le 14, 0 gr. 30. L'état du malade s'améliore légèrement et la diurèse passe à 1,500 cc.

Le 15 juin, pour continuer l'action de la digitale, on fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 20 d'allylthéobromine. Le 16, la diurèse est 2,300 cc. ; on recommence une injection à la même dose, ainsi que le 17. Puis, on suspend le traitement.

L'état du malade s'est amélioré, celui-ci respire mieux et les œdèmes ont beaucoup diminué ; la tension T. = 16/9.

Dates	Quantités	Annotations
	cc.	
11 juin	900	
12 »	1,000	Poudre de digitale. . 0,40
13 »	1,500	— 0,30
14 »	2,000	— 0,30
15 »	1,400	Allylthéobromine intra-veineuse 0,20
16 »	2,300	— — 0,20
17 »	1,500	— — 0,20
18 »	1,800	
19 »	1,400	

Observation IX

(Hôpital Saint-Joseph)

Myocardite et hydrothorax gauche

Mme L... Anne, 76 ans, entre à l'hôpital le 16 avril 1920, pour oppression et toux.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Depuis trois ans, Mme L... a eu des bronchites répétées, sans bacillose. Il s'agit très certainement de bronchite des vieillards.

La maladie qui l'amène à l'hôpital a débuté fin mars 1920 par de l'oppression, d'abord légère, puis de plus en plus intense.

A l'examen, l'état général est faible. Au poumon, on trouve de la submatité de la base gauche, avec sensation de résistance au doigt. L'auscultation révèle un léger souffle

à la partie moyenne. Aux deux bases, les vibrations vocales et le murmure vésiculaire sont abolis.

Au cœur, il n'y a pas de souffle, mais de nombreuses extrasystoles. Le pouls est petit et intermittent à 102.

La température à l'entrée est de 38°.

Les urines sont colorées, légèrement albumineuses et assez rares.

Le 17 avril, on fait une première thoracenthèse qui ramène 1,200 gr. de liquide séro-fibrineux, légèrement coloré. La réaction de Rivalta est négative. Les thoracenthèses ont été renouvelées le 10 mai, le 27 mai et le 14 juin.

La malade, qui suit un traitement intermittent de digitale, est remise, après purgation, à la digitale le 15 juin.

Pendant trois jours, on lui administre le médicament aux doses successives de 0 gr. 40, 0 gr. 30 et 0 gr. 30. La diurèse monte à 1,100 cc. environ.

Puis, pour continuer l'action de la digitale, on lui fait, le 18 juin, une première injection intra-veineuse de 0 gr. 50 d'allylthéobromine en une seule fois. Sous l'influence de cette dose un peu forte, la malade présente pendant une demi-heure, quelques troubles consistant en bouffées de chaleur et un peu d'agitation. Puis, tout rentre dans l'ordre, le pouls est mieux frappé et la malade accuse une sensation de bien-être; elle l'exprime en disant respirer mieux qu'avant l'injection. Ce bien-être persiste toute la journée. Le lendemain, la diurèse monte à 2 litres. Le 19, étant

Dates	Quantités	Annotations
	c. c.	
14 juin	600	
15 »	600	Poudre de digitale . . 0,40
16 »	1,100	— 0,30
17 »	1,000	— 0,30
18 »	1,200	Allylthéobromine intra-veineuse 0,50
19 »	2,000	— — 0,20
20 »		— — 0,20
21 »	1,800	
22 »	1,600	

donnés les petits incidents de la piqûre de la veille, on n'administre que 0 gr. 20, toujours par voie endo-veineuse ; malheureusement, la malade, qui présente souvent de la diarrhée, en a ce jour-là et on ne peut recueillir ses urines. Le 20, nouvelle injection intra-veineuse de 0 gr. 20, très bien tolérée ; la quantité d'urine le 21 est de 1,800 cc. Puis on suspend le traitement qui sera repris ultérieurement.

Dans ces trois dernières observations, on constate que l'allylthéobromine, par voie endo-veineuse, peut donner des résultats intéressants et que l'injection est sans inconvénient, même chez des cardiaques. On doit constater cependant que la dose maxima pour une injection semble devoir être de 0 gr. 30, quitte à en faire deux ou même trois dans la journée. Ce fait est du reste d'accord avec les constatations de laboratoire que nous avons pu faire.

Les injections intra-veineuses ne provoquent naturellement aucune douleur.

Il en est de même des injections intra-musculaires qui nous ont paru être tout aussi actives que les précédentes, tout en étant d'un usage plus facile dans la pratique journalière.

Les injections sous-cutanées sont pour ainsi dire indolores ; elles paraissent ne pas provoquer plus de réaction que les injections de cacodylate, par exemple, si fréquemment utilisées.

CONCLUSIONS

I. — L'allylthéobromine est un diurétique déchlorurant de la série xanthique de l'ordre de la théobromine.

II. — L'allylthéobromine est très soluble dans l'eau chaude (environ 150 fois plus que la théobromine), l'alcool et le chloroforme ; le benzoate de soude et le benzoate de lithine facilitent sa dissolution dans l'eau froide ; cette solution, de réaction neutre, peut être injectée sans inconvénient par voie endo-veineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

III. — Les doses actives du médicament nous sont apparues dans nos observations entre 30 et 50 centigr., ce qui dénote une activité environ quatre fois supérieure à celle de la théobromine.

IV. — L'étendue de la zone thérapeutique utilisable et la faible toxicité de ce corps sont démontrées par notre observation n° 1, dans laquelle il est indiqué que la dose journalière était de 1 gr., ainsi que par notre expérimentation personnelle sur l'animal.

V. — La tolérance de l'organisme pour ce médicament nous paraît nettement supérieure à celle de la théobromine, parce que nous n'avons jamais eu à noter d'accident, même chez les malades présentant de l'intolérance à l'ingestion de cette dernière.

VI. — Après échec de la théobromine, administrée par voie buccale, et aussi dans les cas nombreux où il faut agir vite, ainsi que chez les malades dont on doit respecter le tube digestif, la diurèse obtenue par les injections d'allylthéobromine est en faveur de l'activité plus constante de cette substance.

En résumé, la 1-allylthéobromine (ou 1-allyl-3,7-diméthyl-xanthine ou 1-allyl-3,7-diméthyl-2,6-dioxypurine) agit comme la théobromine ; elle a les mêmes indications et contre-indications que cette dernière, mais elle est plus maniable, plus active et injectable.

Le Président de la Thèse,
A. PIC

Vu : *Le Doyen,*
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 26 juin 1920.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Thomas. — Dosage approximatif des chlorures urinaires. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1902.

Asher et Michaud. — Beiträge zur Physiologie der Drüsen. *Zeitschrift für Physiologie*, 1904.

Audry. — Utilité de la théobromine contre l'intoxication mercurielle. *Ann. de Dermat. et de Syphiligr.* Tome II, n° 5, 1911.

Bellon. — Contribution à l'étude des médicaments diurétiques et spécialement des diurétiques déchlorurants. *Th. de Lyon*, 1911.

Bonnamour et Imbert. — De l'action déchlorurante de quelques diurétiques chez le lapin. *Journ. de phys. et de path. génér.*, 1912.

Cordier. — Cure de déchloruration dans l'anasarque. *Th. de Lyon*, 1904.

J. Courmont et Genêt. — Importance de la pesée journalière pour le traitement des malades en puissance d'anasarque. Pouvoir déchlorurant de la digitale et de la théobromine chez les cardiaques et les brightiques. *Lyon méd.*, 1904. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1904.

Denigès. — Précis de chimie analytique, 1913.

Devars. — Etude sur la théocine. *Th. de Lyon*, 1903.

Fiessinger. — Le repos au lit et les crises hypertensives dans l'angine de poitrine organique. *Acad. de méd.*, nov. 1910.

Gallavardin et Péhu. — Action hypnagogue de la théobromine. *Lyon méd.*, nov. 1903.

Gautherin. — Caféine et théocine. *Th. de Paris*, 1904.

Goyet. — Syndromes intestinaux d'origine artérielle. *Th. de Lyon*, 1913.

Gram. — Klinische Versuche über diuretische Wirkung der Theobromin. *Ther. Monats.*, 1890.

Huchard. — Accidents toxiques produits par la théobromine. *Journ. des Prat.*, 1899.

— *Journ. des Prat.*, 1903.

Huchard et Fiessinger. — La thérapeutique en vingt médicaments, 1913.

Lauder-Brunton. — Pharmacology, Therapeutics and Materia medica. London, 1887.

Lamy et Mayer. — Etude sur la diurèse. *Journ. de Physiol. et de Path. générale*, 1906.

Lenoir et Camus. — Effets thérapeutiques de la théobromine, de la digitale et de la caféine. *Journ. de Physiol. et de Path. générale*, 1903.

Marchiafava. — Interno l'angina pectorio e specialmente in rapporto alla sua cura. *Poliniclino, Roma*, 1909.

Martinet. — Les diurétiques de la série xanthique. *Presse médicale*, 1906.

— Les médicaments usuels, 1920.

Mayor. — La diurèse et les agents diurétiques. *Congrès français de médecine*, Lyon, 1911.

Merklen. — La rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque. *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 1903.

Pic. — Les médicaments diurétiques. *Rapp. au 12e Cong. de méd.*, 1911.

Pouchet. — Précis de Pharmacologie et de matière médicale, 1908.

Vaclar de Planec. — Mécanisme de l'action diurétique de la théobromine. *Arch. de pharmaco-dynamie et de thérapeutique*, 1903.

Widal et Javal. — La chlorurémie et la cure de déchloruration. Action déchlorurante de quelques diurétiques. *Presse médicale*, 1903.

— La cure de déchloruration. *J.-B. Baillière*, nov. 1904. — *Les actualités médicales*, 1906.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

CHAPITRE PREMIER :

Les Diurétiques. Classification du Professeur Pic 11

CHAPITRE II :

Place que tient la Théobromine parmi les Diurétiques. Ses avantages, ses inconvénients 15

CHAPITRE III :

Allylthéobromine. Etude chimique, pharmacologique et physiologique 21

Expérience 1. 28

Expérience 2. 30

Expérience 3. 33

Expérience 4. 35

CHAPITRE IV :

Observation I. Néphrite chronique avec urémie 39

Observation II. Ascite symptomatique d'une tumeur abdominale 42

Observation III. Pleurésie 44

Observation IV. Ascite et Œdème 48

Observation V. Néphrite aiguë et Pleurésie bacillaire 50

Observation VI. Néphrite chronique avec poussée aiguë. . . 55

Observation VII. Cirrhose hypertrophique 57

Observation VIII. Myocardite. 59

Observation IX. Myocardite et hydrothorax gauche 60

CONCLUSIONS. 63

BIBLIOGRAPHIE. 65

17712 — Imprimeries Réunies, 33-35, rue Rachais, Lyon.